

**ELEKTROPHYSIOLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN ZUR
ARRHYTHMOGENESE BEIM AKUTEN
MYOKARDINFARKT - UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER REIZBILDUNG IN
PURKINJEFASERN**

Wolfgang Zierhut



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0085

Aus der Medizinischen Klinik I der Universität München

Klinikum Großhadern

Direktor: Professor Dr. G. Riecker

ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
ARRHYTHMOGENESE BEIM AKUTEN MYOKARDINFARKT -
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER REIZ-
BILDUNG IN PURKINJEFASERN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Zierhut

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med B. Lüderitz.....
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med G. Riecker.....
Dekan: Prof. Dr. med W. Spann.....
Tag der mündlichen Prüfung: 07. 11. 1985.....

Meinen Eltern gewidmet

Gliederung

1	<u>Einleitung und Fragestellung: Arrhythmien bei akuter regionaler Ischämie</u>	7
2	<u>Elektrophysiologische Grundlagen</u>	12
2.1	Aktionspotential und Erregungsausbreitung	12
2.1.1	Das Aktionspotential	12
2.1.2	Erregungsausbreitung und Refraktärität	20
2.2	Mechanismen der Arrhythmogenese	24
2.2.1	Störungen der Reizbildung	24
2.2.2	Störungen der Erregungsleitung	31
3	<u>Untersuchungen am isolierten Schweineherz</u>	35
3.1	Methodik	35
3.1.1	Präparation	35
3.1.2	Versorgungsanlage	37
3.1.3	Meßanordnung	43
3.1.4	Versuchsablauf	46
3.2.	Ergebnisse	48

3.2.1	Mapping-Untersuchungen mit 6 simultanen Ableitungen	48
3.2.2	Untersuchungen mit 2 simultanen Ableitungen	55
3.3	Diskussion	69
3.3.1	Der Verletzungsstrom	69
3.3.2	Die Bedeutung der Purkinjefasern	71
3.4	Sonderform einer ventrikulären Tachykardie: "Torsade de Pointes" Tachykardie	77
4	<u>Untersuchungen an der Purkinjefaser in vitro</u>	83
4.1	Methodik	83
4.1.1	Präparation	83
4.1.2	Meßanordnung	86
4.1.3	Versorgungsanlage	85
4.1.4	Versuchsablauf	92
4.2	Ergebnisse	94
4.2.1	Die Reizbildung der Purkinjefaser unter dem Einfluß der Ischämie	94

4.2.2	Die Reizbildung ischämisch geschädigter Purkinje- fasern unter dem Einfluß von Diltiazem, Verapamil, Lidocain und 4-Aminopyridin.	110
4.2.2.1	Diltiazem	110
4.2.2.2	Verapamil	115
4.2.2.3	Lidocain	122
4.2.2.4	4-Aminopyridin	127
4.3	Diskussion	137
4.3.1	Der Reizbildungsmechanismus in ischämiegeschä- digten Purkinjefasern	137
4.3.2	Einfluß von Diltiazem, Verapamil, Lidocain und 4-Aminopyridin auf die pathologische Reizbildung	149
5	<u>Zusammenfassung</u>	156

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

ARRHYTHMIEN BEI AKUTER REGIONALER ISCHÄMIE

Bei akutem Verschuß einer Koronararterie kommt es innerhalb weniger Minuten im Herzen zu ausgeprägten Störungen der Reizbildung und der Erregungsleitung (29, 71, 73, 91, 92). In der Frühphase der Ischämie (bis zu 60 Minuten nach Unterbrechung der Blutzufuhr) stellen Arrhythmien die Hauptursache der Infarktletalität dar.

Herzrhythmusstörungen nach Myokardinfarkt lassen sich nach ihrem Auftreten unterschiedlichen Phasen zuordnen (47, 50, 52, 60). Die erste Phase (1a-Phase) beginnt 3 bis 5 Minuten nach akutem Koronarverschuß und dauert 5 bis 10 Minuten. In dieser Phase treten in 50 % der Fälle ventrikuläre Tachykardien auf, die rasch zu Kammerflimmern degenerieren können. Die elektrophysiologischen Mechanismen, die zur Auslösung der Kammertachykardien führen, sind bisher ungeklärt.

Nach neueren elektrophysiologischen Untersuchungen (29, 63, 71, 73, 74, 88) werden zwei unterschiedliche Mechanismen für das Auftreten der ventrikulären Tachykardien in der 1a-Phase diskutiert:

- a) Die wiederholte Erregung gleicher Myokardareale durch eine sogenannte kreisende Erregung ("re-entry") und
- b) die "fokale Excitation" myokardialer Fasern der ischämischen Randzone durch den Verletzungsstrom ("injury current"). Bei der "fokalen Excitation" werden einzelne Zellen zu Depolarisationen angeregt, die auf das übrige Myokard übergreifen und ventrikuläre Extrasystolen verursachen.

Die Voraussetzungen für eine kreisende Erregung sind in der ischämischen Randzone durch Abnahme der Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Verkürzung der Refraktärzeit gegeben (10,14). Der Nachweis von Reentry-Phänomenen wurde 1980 von JANSE und Mitarb. am isolierten Schweineherzen durch epikardiale Mapping-Untersuchungen erbracht(73). Die Reentry-Kreise haben einen Durchmesser von 1 - 2 cm. Sie gelten als Ursache der Perpetuierung einer Kammertachykardie. Zur Erklärung der Auslösung der initialen Extrasystole kann das Reentry-Konzept aus diversen Gründen nicht herangezogen werden:

- a) Es wurde nie kontinuierliche Aktivität zwischen der letzten normalen Herzaktion und der ersten ventrikulären Extrasystole abgeleitet.
- b) Die erste Aktivität, die eine Tachykardie einleitet, erreicht die ischämische Randzone aus dem nicht ischämischen Myokard.
- c) Wurde Aktivität aus dem Purkinjellsystem abgeleitet, so ging diese Aktivität stets den ventrikulären Extrasystolen voraus.

Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß Reentry-Erregungen das Fortbestehen der Tachykardien verursachen, die Initiierung der Tachykardien jedoch auf einem fokalen Mechanismus beruht. Als Ursache des fokalen Mechanismus wird der Verletzungsstrom diskutiert. Der Verletzungsstrom entsteht durch die unterschiedlichen Repolarisationsphasen diesseits und jenseits der ischämischen Grenzzone und übt auf die ischämische Übergangszone eine depolarisierende Wirkung aus (82).

Während der Phase der frühen Arrhythmien nach Koronarverschluß kommt es zu ausgeprägten Veränderungen der extrazellulären Kaliumkonzentration. 10 Sekunden nach Koronarokklusion steigt die extrazelluläre Kaliumkonzentration an und erreicht im Zentrum des infarzierten Gebietes nach 3,5 Minuten (Beginn der 1a-Phase) einen Wert von $12,9 \text{ mM} \pm 2,9 \text{ mM}$ (11,60). Dieser Wert fällt während der 1a-Phase zwischen der 5. und 7. Minute leicht ab und steigt anschließend weiter an. Die 1a-Phase-Arrhythmien zeigen enge Korrelation zur extrazellulären Kaliumkonzentration. Sie beginnen am Ende des schnellen Kalium-Anstiegs und enden nach der Plateau-Phase, wenn die extrazelluläre Kaliumkonzentration wieder langsam zunimmt. Hohe extrazelluläre Kaliumkonzentrationen supprimieren die Reizbildung in Purkinjefasern. Normale Purkinjefasern, die auf Grund ihrer Fähigkeit zur spontanen Reizbildung arrhythmogene Potenz besitzen, weisen bei Kaliumkonzentrationen über 5 mM keine spontane Aktivität auf (21, 48).

Die Frage, ob die Reizbildung ischämisch geschädigter Purkinjefasern unter dem Einfluß hoher Kaliumkonzentrationen ebenfalls supprimiert oder aber begünstigt wird, ist bisher nicht untersucht worden.

Begünstigend auf die 1a-Phase-Arrhythmien wirkt die Freisetzung von Noradrenalin, die nach 4 Minuten ihren Höhepunkt erreicht hat und möglicherweise die Plateauphase des Kaliumanstiegs verursacht (60). Zellen, die durch die hohe Kaliumkonzentration depolarisiert und unerregbar geworden sind, können durch Katecholamine reaktiviert werden. Katecholamine reduzieren außerdem die Flimmerschwelle im Herz (46, 51).

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß der auslösende Mechanismus der 1a-Phase-Arrhythmien ungeklärt ist. Neuere Untersuchungen sprechen dafür, daß für die Unterhaltung der Tachykardien Reentry-Phänomene verantwortlich sind. Für die Initiierung der Arrhythmien werden jedoch fokale Mechanismen in Purkinjefasern diskutiert.

Unsere experimentellen Untersuchungen wurden am intakten, isolierten Schweineherzen (Langendorff-Perfusion) und an Purkinjefasern von Meerschweinchenherzen in vitro durchgeführt. Schweineherzen wurden ausgewählt, weil ihr Koronararteriensystem dem menschlichen Herzen nahekommt und die interindividuelle Variationsbreite gering ist (36, 66). Daneben wurde die spontane

Reizbildung in Purkinjefasern untersucht, die aus ischämiegeschädigten Meerschweinchenherzen isoliert wurden. Unsere tierexperimentellen Untersuchungen haben folgende Fragen zu klären versucht:

1. Welche Wirkung entfaltet Ischämie auf den Reizbildungsmechanismus in Purkinjefasern?
2. Welcher Mechanismus initiiert den Beginn der 1a-Phase Arrhythmien?
3. Wie beeinflussen hohe Kaliumkonzentrationen die Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern?

2. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

2.1 AKTIONSPOTENTIAL UND ERREGUNGS-AUSBREITUNG

2.1.1 DAS AKTIONSPOTENTIAL

Wie andere erregbare zelluläre Strukturen weist auch die Herzmuskelfaser ein transmembranäres Ruhepotential auf. Durch Stimulation der Zelle entsteht das Aktionspotential. Unterschiedliche Ionenkonzentrationen im Intra- und Extrazellulärraum sind die Voraussetzung für Ruhemembranpotential und Aktionspotential. Normalerweise herrscht folgendes Ionenverteilungsmuster:

	Na	K	Ca	Cl	
EZ	145	4,2	1,8	115	Konzentrationen in mM
IZ	25	140	10^{-7}	5	

Die transmembranären Ionengradienten und damit das Ruhemembranpotential werden durch aktive und passive Mechanismen aufrechterhalten. Die zentrale Rolle spielt die unterschiedliche Permeabilität der Zellmembran für verschiedene Ionen.

Die ruhende, polarisierte Membran ist im Wesentlichen nur für das Kaliumion permeabel. Die hohe Konzentrationsdifferenz

zwischen Intra- und Extrazellulärraum läßt Kaliumionen aus der Zelle ausströmen. Die Zelle verliert positive Ladungen. Die resultierende negative Aufladung des Zellinneren bewirkt ein elektrisches Potential, das dem weiteren Ausstrom von Kaliumionen entgegenwirkt. Ist die elektrische Kraft gleich der chemischen Kraft, findet keine Nettoverschiebung von Kaliumionen mehr statt, der transmembranäre Nettostrom ist gleich Null. Dieses Potential ist das Kalium-Gleichgewichtspotential. Dieser Gleichgewichtszustand wird durch die Nernst'sche Gleichung beschrieben:

$$E_K = \frac{R}{F} \cdot \frac{T}{1} \cdot \ln \frac{K_1}{K_2}$$

R universelle Gaskonstante

T absolute Temperatur

F Faraday'sche Konstante

K₁ extrazelluläre Kaliumkonzentration

K₂ intrazelluläre Kaliumkonzentration

E_K Kaliumgleichgewichtspotential

Setzt man für K₁ 140 mM und für K₂ 4,2 mM ein, errechnet sich ein Kaliumgleichgewichtspotential von -95 mV. Dieses Potential ist negativer als das tatsächlich gemessene Ruhemembranpotential bei dieser Kaliumkonzentration. Daraus ist zu folgern, daß auch noch andere Ionen und ihre Membranpermeabilitäten in geringerem

Umfang am Zustandekommen des Ruhemembranpotentials beteiligt sind. Dem trägt die Gleichung von HODGKIN und KATZ (1949) Rechnung, die unter Berücksichtigung zahlreicher monovalenter Ionen und ihrer Membranpermeabilitäten formuliert ist (61):

$$E = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{P_K (K_1) + P_{CL} (CL_1) + P_{Na} (Na_1) \dots}{P_K (K_2) + P_{CL} (CL_2) + P_{Na} (Na_2) \dots}$$

P Permeabilitätskoeffizient

Außer dem Kaliumion trägt das Natriumion am meisten zum Ruhemembranpotential bei. Da für Natrium der elektrische und der chemische Gradient gleichgerichtet sind, strömt ständig Natrium in die Zelle. Für die Aufrechterhaltung des niedrigen intrazellulären Natriumgehalts ist deshalb ein aktiver Transportmechanismus notwendig.

Als Antwort auf einen Reiz generiert die Zelle ein Aktionspotential. Das Aktionspotential entsteht durch Änderung der Membranleitfähigkeit für verschiedene Ionen. An ihm sind keine aktiven energieverbrauchenden Mechanismen beteiligt. Es wird in 5 verschiedene Phasen eingeteilt: Schnelle Depolarisation (Phase 0), schnelle Repolarisation (Phase 1), Plateauphase (Phase 2), späte Repolarisation (Phase 3), und diastolische Depolarisation (Phase 4).



Abb. 1

Aktionspotential der Purkinjefaser des Meerschweinchenherzens.

Die einzelnen Phasen sind mit Ziffern von 0 bis 4 gekennzeichnet.

Phase 0: Schnelle Depolarisation. Wirksamer Strom: Schneller Natriumstrom i_{na1} .

Phase 1: Schnelle Repolarisation. Inaktivierung von i_{na1} , Chlorideinstrom i_{cl} .

Phase 2: Plateauphase. Wirksame Ströme: Kalziumeinstrom i_{ca} , Natriumeinstrom i_{na2} ; Auswärtsströme: Kaliumstrom i_{k1} ; i_{x1} .

Phase 3: Repolarisation. Überwiegen der Auswärtsströme i_{k1} und i_{x1} , Deaktivierung von i_{ca} und i_{na2} .

Phase 4: Diastolische Depolarisation. Wirksame Ströme: Deaktivierung des Kaliumstroms i_{k2} , Hintergrundstrom i_{bi} (Natrium und/oder Kalziumstrom).

Die einzelnen Ionenströme werden durch das Membranpotential selbst gesteuert. In der Phase 0 fließt ein Natriumstrom. Bei Aktivierung der Zelle nimmt bei einem Schwellenpotential von etwa -65 mV die Membranleitfähigkeit für Natrium um das 300- bis 500fache zu (Ventrikelmyokard, Purkinjefaser). Das Membranpotential bewegt sich rasch in Richtung des Natriumgleichgewichtspotentials (31). Das Natriumion fließt durch hochspezifische Membrankanäle. Nach weniger als 1 ms Dauer hat der Natriumstrom sein Maximum erreicht, die Membranleitfähigkeit für Natrium nimmt rasch ab, die Zelle repolarisiert (Phase 1). Ein Einwärtsstrom von Chloridionen leitet die Repolarisation ein. Diese erste Repolarisationsphase führt jedoch nicht auf das Ruhemembranpotential zurück, sondern die Membran verbleibt für über 100 ms in einem Bereich zwischen 0 und -20 mV. An dieser Plateauphase (Phase 2) sind mehrere Mechanismen beteiligt (105). Zunächst sind zu diesem Zeitpunkt die repolarisierenden Kaliumströme der Membran schwach. Außerdem wird durch die Phase 0-Depolarisation ein zweiter Einwärtsstrom aktiviert (i_{si} , langsamer Einwärtsstrom) (108, 122). Der Membrankanal für den langsamen Einwärtsstrom ist nicht hochspezifisch, er erlaubt sowohl Kalzium- als auch Natriumionen (i_{Ca} , i_{Na2}) den Durchtritt. Das Schwellenpotential für die Aktivierung des langsamen Einwärtsstroms liegt bei -30 bis -40 mV.

Der langsame Einwärtsstrom kann auch pharmakologisch vom schnellen Einwärtsstrom differenziert werden. Tetrodotoxin blockiert

spezifisch den schnellen Einwärtsstrom, vermag aber den langsamen Ionenstrom nicht zu unterdrücken. Dagegen beeinflussen Verapamil oder D-600 nur den langsamen Strom (22).

Nach 50 bis 100 ms wird der Strom i_{si} inaktiviert und die Zelle tritt in die Phase der späten Repolarisation (Phase 3) ein.

Die Inaktivierung des i_{si} allein genügt jedoch nicht zur vollständigen Repolarisation der Zelle. Die Leitfähigkeit für Kaliumionen nimmt zu (i_{K1}) und führt das Membranpotential auf seinen ursprünglichen Wert zurück. In der Phase 3 ist auch ein weiterer Auswärtsstrom i_{x1} aktiv (105). Sein Membrankanal ist nicht streng spezifisch. Der Strom i_{x1} wird bei einem Membranpotential von -50 mV aktiviert und ist bei -20 mV voll aktiviert. Die Zeitkonstante für die Aktivierung liegt so, daß i_{x1} seinen Gipfelpunkt etwa 300 ms nach der Phase 0 Depolarisation erreicht.

Normale Purkinjefasern entwickeln spontane (d. h. automatische) Aktivität von langsamer Frequenz. Sie beruht auf der Fähigkeit dieser Zellen zur Phase 4-Depolarisation. Die diastolische Depolarisation führt das Ruhemembranpotential bis an die Schwelle des schnellen Natriumstroms, wodurch ein Aktionspotential ausgelöst wird. Diese spontane Aktivität resultiert aus einem komplexen Zusammenwirken von ein- und auswärtsgerichteten Strömen, die meist nicht zeitabhängig sind.

i_{K1} ist ein zeitunabhängiger Auswärtsstrom geringer Größe. Zur

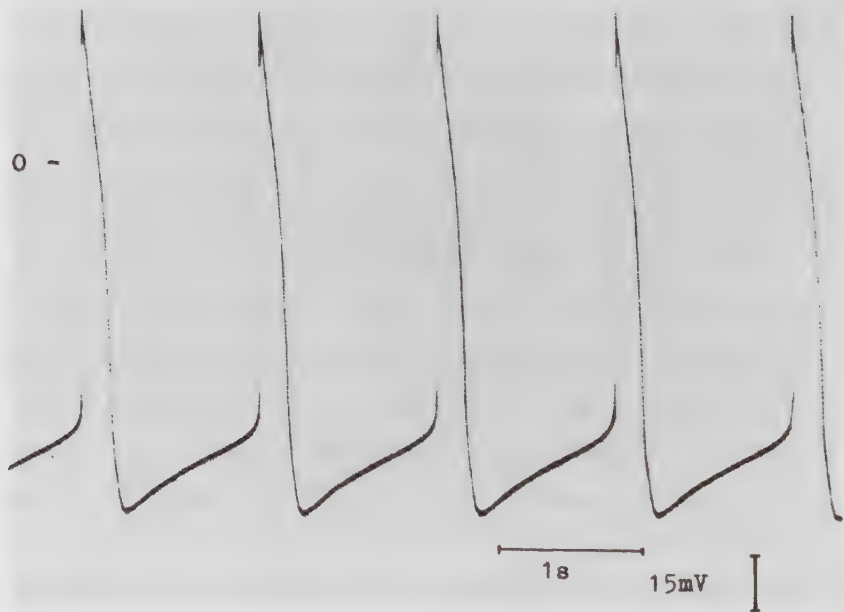


Abb. 2

Spontane diastolische Depolarisation

Purkinjefaser des Meerschweinchenherzens (Epinephrin 0.1 $\mu\text{g/ml}$)

diastolischen Depolarisation trägt er nicht wesentlich bei, da er nahezu konstant ist.

Daneben existiert ein zeitunabhängiger Einwärtsstrom, der Hintergrundsstrom i_{bi} . Er wird von Natrium- und/oder Kalziumionen getragen. Dazu korreliert der signifikante Natriumfluß, der an der ruhenden Purkinjefasermembran gemessen werden kann. Dieser Strom liefert den zur Depolarisation der Zelle notwendigen Einwärtsstrom.

Am bedeutendsten für die Phase 4-Depolarisation in normalen Purkinjefasern ist ein zeitabhängiger Kaliumstrom, der Strom i_{K2} (19, 117). Er wird als "Schrittmacherstrom" bezeichnet. i_{K2} wird während der Plateauphase voll aktiviert und deaktiviert nur sehr langsam an der repolarisierten Zelle in einem Potentialbereich von -80 - -90 mV (Zeitkonstante 800 ms). Eine vollständige Inaktivierung erfolgt nicht. Durch die Deaktivierung nimmt die Kaliumleitfähigkeit der Membran ab und der Hintergrundsstrom i_{bi} vermag das Membranpotential bis zum Schwellenpotential anzuheben. Obwohl i_{K2} ein Kaliumauswärtsstrom ist, der in der Plateauphase aktiviert wird, hat er geringen Anteil an der Aktionspotentialrepolarisation. Er aktiviert 50 ms nach Beginn des Aktionspotentials und ist während der gesamten Plateauphase aktiv. Seine Membrankanäle zeigen dabei sog. "einwärtsgerichtete Gleichrichtung", d. h., daß im Plateaubereich nur geringe Ströme durch den i_{K2} -Kanal fließen.

2.1.2 ERREGUNGS-AUSBREITUNG UND REFRAKTÄRITÄT

Ein normales Aktionspotential breitet sich auf die benachbarten Fasern aus, sofern diese erregbar sind. Die Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung ist von den Ionenkonzentrationsgradienten, den sog. passiven Membraneigenschaften (Membrankapazität und elektrischer Widerstand der Membran) und den zellmorphologischen Eigenschaften der Faser abhängig.

Die kardiale Zelle weist Kabeleigenschaften auf: Das Zellinnere hat im Vergleich zur Zellmembran einen geringen elektrischen Widerstand. Die Zellmembran ist Sitz einer elektrischen Doppelschicht mit einer Kapazität von ca. 10 uF/cm^2 . (Membrankapazität der Purkinjefaser: $12,4 \text{ uF/cm}^2$, 1952 von WEIDMANN bestimmt) (123). Da am Ort der Erregung die Polarisation der Membran umgekehrt wie in den angrenzenden Faserabschnitten ist, fließt ein Strom, der die unerregte Membran depolarisiert ("local circuit current flow") (114). Wird durch diesen Strom die Membran bis zum Schwellenpotential depolarisiert, entsteht ein neues Aktionspotential.

Je größer die Kapazität der Membran, desto langsamer ist die Erregungsfortleitung, da die Ladungsmenge, die zur Änderung des Membranpotentials benötigt wird, mit steigender Kapazität wächst. Die Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit ist dabei indirekt proportional der Quadratwurzel der Membrankapazität (115).

Multipliziert man die Membrankapazität mit dem Membranwiderstand, erhält man die Zeitkonstante τ . Sie gibt die Zeit an, in der die Membran 63 % ihres Gleichgewichtspotentials erreicht. Die Zeitkonstante τ ist für Purkinjefasern ca. 20 ms, für andere kardiale Zellen niedriger.

Die räumliche Verteilung des "local circuit current flow" wird durch den Membranwiderstand determiniert. Der Membranwiderstand wird durch die Längenkonstante λ charakterisiert. Die Längenkonstante gibt an, in welcher Entfernung vom Ort der Stromapplikation die Auslenkung des Membranpotentials auf einen Wert von 37 % fällt. 1952 bestimmte WEIDMANN für Purkinjefasern eine Längenkonstante von $\lambda = 1,9$ mm (123). Andere kardiale Zellen weisen eine niedrigere Längenkonstante auf. Je größer die Längenkonstante, desto größer ist die Entfernung, über die sich eine elektrische Störung ausbreitet und desto schneller ist die Leitungsgeschwindigkeit. Zeitkonstante τ und Längenkonstante λ kennzeichnen die Kabeleigenschaften der kardialen Zelle. Die passiven elektrischen Eigenschaften werden komplexer, wenn die Geometrie der Zellen vom Ideal der kabelartigen Faser abweicht.

Die Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit hängt außerdem von der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit dV/dt der Phase 0 ab. Denn die Membrankapazität nimmt bei abnehmender Depolarisationsgeschwindigkeit zu, was zu einer Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit führt. Dies ist von Bedeutung für die Arrhythmogenese in

geschädigtem Gewebe, dessen Aktionspotentiale durch langsame maximale Depolarisationsgeschwindigkeiten charakterisiert sind.

Während der Plateauphase und zu Beginn der späten Repolarisationsphase gelingt es auch mit Testreizen maximaler Stärke nicht, ein fortgeleitetes Aktionspotential auszulösen: Die HerzmuskeLfaser ist absolut refraktär. Der absoluten Refraktärität schließt sich eine Zeitspanne an, in der zur Auslösung einer Erregung stärkere Reize als diastolische Schwellenreize notwendig sind. Diese Zeitspanne wird als relative Refraktärzeit bezeichnet. Als funktionelle Refraktärzeit ist der kürzeste Abstand vom Beginn eines Aktionspotentials bis zum Auftreten eines mit doppelter Schwellenstromstärke ausgelösten zweiten Aktionspotentials definiert.

Ursache für die verschiedenen Refraktäritätszustände der Einzelzelle ist der unterschiedliche Funktionszustand des schnellen Natriumsystems: Bei Membranpotentialen positiver als -55 mV ist der Natriumkanal vollständig inaktiviert, es lassen sich keine Aktionspotentiale auslösen. Bei Potentialen negativer als -55 mV nimmt die Aktivierbarkeit des Natriumstroms zu und erreicht bei -90 mV ein Maximum.

Voraussetzung für die Bestimmung dieser Refraktäritätsparameter ist die Identität von Stimulationsort und Ableitungsort. Andernfalls gehen alle im Leitungsweg befindlichen Strukturen mit ihren unterschiedlichen Eigenschaften in das Meßergebnis ein. Die Lei-

tungsbegrenzende Struktur kann an jedem beliebigen Ort zwischen Stimulations- und Ableitpunkt liegen. Diese Struktur wird durch die effektive Refraktärzeit charakterisiert, die als kürzestes Kopplungsintervall definiert ist, das eine fortgeleitete Erregung hervorruft (62).

Die Konsequenz der langen Refraktärzeit der Herzmuskelfaser ist die Unfähigkeit des Herzens zur tetanischen Kontraktion.

2.2 MECHANISMEN DER ARRHYTHMOGENESE

Arrhythmien des Herzens können auf zwei grundlegende Mechanismen zurückgeführt werden (21, 32, 63):

1. Störungen der Reizbildung und
2. Störungen der Erregungsleitung.

Arrhythmien, die sich keiner der beiden Kategorien eindeutig zuordnen lassen, können als Kombination dieser Grundmechanismen aufgefaßt werden. Bradykarde Rhythmusstörungen wurden in der folgenden Aufstellung nicht berücksichtigt.

2.2.1 STÖRUNGEN DER REIZBILDUNG

2.2.1.1 GESTEIGERTE AUTOMATIE

Der gesteigerten Automatie liegt ein physiologischer Vorgang zugrunde, der pathologisch beschleunigt ist. An Purkinjefasern führen Senkungen der extrazellulären Kaliumkonzentration oder Katecholaminerhöhung zur Steigerung der normalen Phase-4-Depolarisation. Bei einer Kaliumkonzentration von 5.4 mM entwickeln Purkinjefasern nur selten spontane Reizbildung (116). Absinken

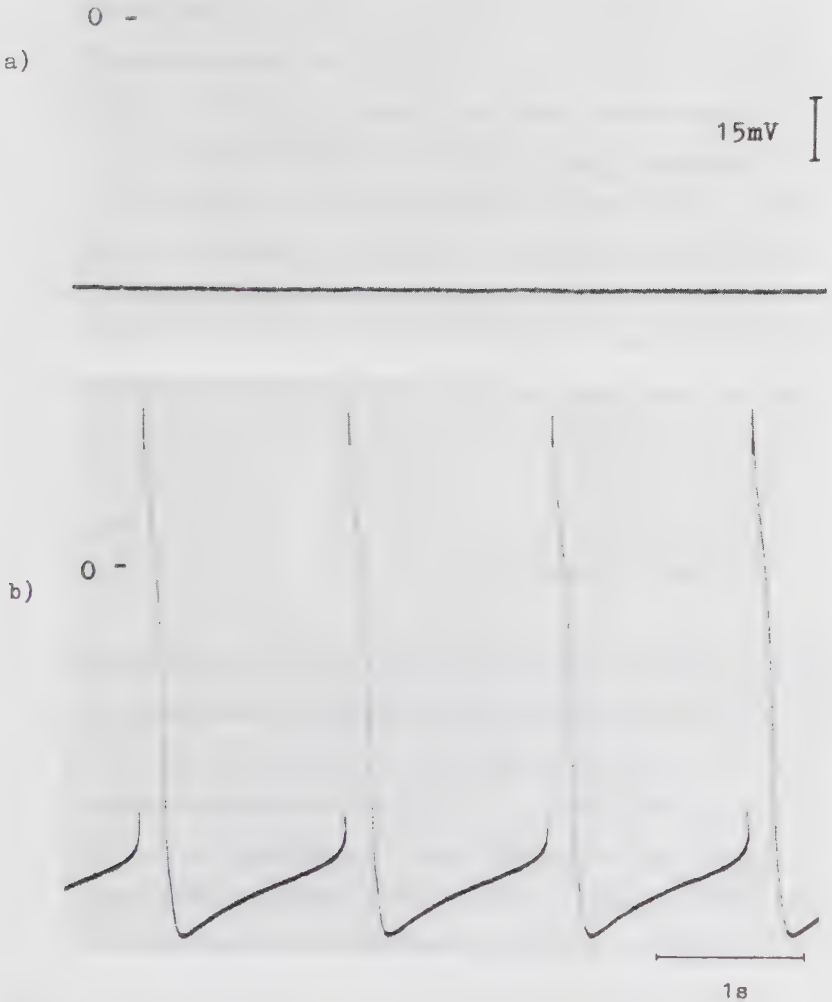


Abb. 3

Gesteigerte Automatie

Purkinjefaser des Meerschweinchens, inkubiert in
KREBS-RINGER-Lösung (K^+ 4.7 mM, Temp. 37.0 °C)

- a) Ruhemembranpotential, keine Spontanaktivität
- b) Nach Zugabe von Epinephrin (0.1 $\mu\text{g/ml}$) ausgeprägte
diastolische Depolarisation; Frequenz 46 min^{-1} .

der Konzentration auf 2.7 mM verursacht ausgeprägte Phase-4-Depolarisationen, da die Kaliumpermeabilität der Membran bei niedriger Kaliumkonzentration abnimmt. Purkinjefasern, die bei einer Kaliumkonzentration von 4.7 mM keine Spontanaktivität zeigen, können durch Epinephrin (0.1 ug/ml) zu Frequenzen zwischen 30 und 70/min angeregt werden (vgl. 54). Für die Genese von Tachyarrhythmien ist die gesteigerte Automatie von untergeordneter Bedeutung. Es werden nur selten Frequenzen erreicht, die oberhalb der Frequenz der physiologischen Schrittmacherzentren liegen.

2.2.1.2 ABNORME AUTOMATIE

Abnorme Automatie beruht auf pathologischen Reizbildungsmechanismen: Störungen der Repolarisationsphase der Zellmembran (Nachpotentiale (103) und Instabilität des Ruhemembranpotentials (Potentialoszillationen) (64). Für Arrhythmien, die durch Nachpotentiale verursacht sind, prägte CRANEFIELD den Begriff "triggered activity". Je nach zeitlichem Bezug des Nachpotentials zum Aktionspotential unterscheidet man 2 Formen von "triggered activity" (21, 132):

1. Getriggerte Aktivität, die durch frühe Nachpotentiale ausgelöst wird ("early afterdepolarisations"). Frühe Nachpotentiale

stellen eine Störung der Phase 3 des Aktionspotentials dar: Die Zelle vermag nicht sofort bis zu ihrem ursprünglichen maximalen diastolischen Potential zu repolarisieren. Wird das frühe Nachpotential überschwellig, entsteht ein erneutes Aktionspotential mit kurzem Kopplungsintervall oder schnelle repetitive Reizbildung bei niedrigem Membranpotential. Als Ursache für frühe Nachpotentiale kommen Versagen der repolarisierenden Ströme oder ein starker Einwärtsstrom in Betracht. Experimentell sind frühe Nachpotentiale in Purkinjefasern dargestellt worden, die mechanisch geschädigt waren oder Ouabain und Aconitin ausgesetzt waren (21). In ischämiegeschädigten Purkinjefasern haben wir frühe Nachpotentiale beobachtet, denen Bedeutung bei der Arrhythmogenese beim Myokardinfarkt zukommen könnte (siehe Abb. 4).

2. Getriggerte Aktivität, die durch späte Nachpotentiale ausgelöst wird ("delayed afterpotentials"). Späte Nachpotentiale kommen bei vergleichsweise positiven Membranpotentialen vor. Das Nachpotential folgt dabei immer auf eine frühe Nach-Hyperpolarisation ("early afterhyperpolarisation"). Begünstigend für die Auslösung von Arrhythmien durch ein derartiges Nachpotential ist eine Verminderung der Schwellenreizstromstärke der Membran im Anschluß an die relative Refraktärzeit (sog. supernormale Phase) (124). Während dieser Phase bedarf es zur Auslösung einer Zusatzerregung geringere Reizstromstärken als in der Diastole. Experimentell wurde getriggerte Aktivität unter relativ unphysiolo-



Abb. 4

Frühe Nachpotentiale ("early afterdepolarisations").

Die Registrierung zeigt frühe, z. T. überschwellige Nachpotentiale (Pfeil) einer ischämisch geschädigten Purkinjefaser des Meerschweinchenherzens, die unter hypoxischen Bedingungen inkubiert wurde (pO_2 30 mmHg).

gischen Bedingungen beobachtet: An Purkinjefasern, die in Na^+ -freier, calciumreicher Lösung inkubiert waren (23) oder die hohen Kaliumkonzentrationen und Katecholaminen ausgesetzt waren (17). Getriggerte Aktivität wurde an Muskelfasern der Mitralklappe (129) an Zellen des Sinus coronarius (130), an hypertrophierten Kammermyokard (7) und nach Myokardinfarkt (34) beschrieben. Durch Digitalis können oszillierende Nachpotentiale hervorgerufen werden, die bei den digitalisinduzierten Arrhythmien von Bedeutung sind (38, 39).

3. Abnorme Automatie, der Membranoszillationen mit zunehmender Amplitude vorangehen. WIGGINS und CRANEFIELD fanden entsprechende Phänomene in Purkinjefasern, die in Na^+ -freien Ca^{++} -reichen Lösungen inkubiert waren (125). Unter diesen Bedingungen konnte auch getriggerte Aktivität beobachtet werden. Die Oszillationen sind den getriggerten, verzögerten Nachpotentialen vergleichbar. Die spontane Aktivität unterschied sich in keinem Parameter von der getriggerten. Oszillierende Präpotentiale wurden in Purkinjefasern beobachtet, deren extrazelluläre K^+ -Konzentration von 5.4 auf 2.7 mM erniedrigt wurde (116).

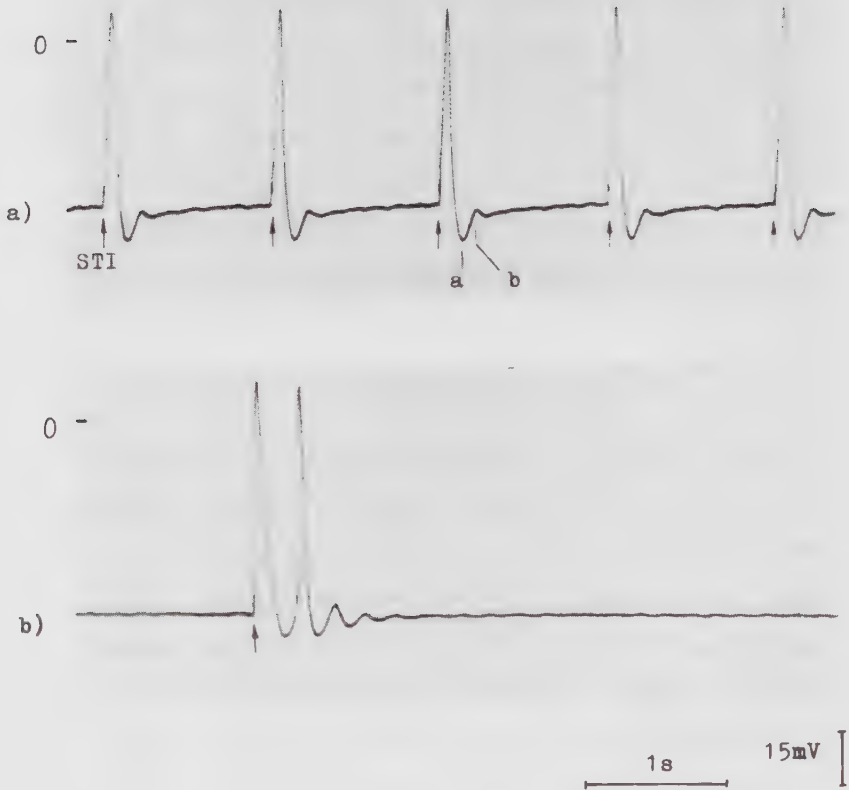


Abb. 5

Späte Nachpotentiale ("delayed afterpotentials").

Ischämiegeschädigte Purkinjefaser des Meerschweinchenherzens (K^+ 9.7 mM).

- Die Purkinjefaser wird stimuliert (Pfeil). Jedes Aktionspotential wird von einer Nach-Hyperpolarisation (a) und einem späten Nachpotential (b) gefolgt.
- Durch das stimulierte 1. Aktionspotential wird ein Zweites getriggert. Die anschließenden späten Nachpotentiale sind unerschwellig.

2.2.2 STÖRUNGEN DER ERREGUNGSLEITUNG

Als ein pathogenetisches Prinzip von tachykarden ventrikulären Rhythmusstörungen wird die kreisende Erregung diskutiert ("re-entry").

Für die Entstehung einer kreisenden Erregung müssen mehrere Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Unidirektionale Blockierung des Impulses in mindestens einer Herzregion.
2. Erregungsfortleitung über eine alternative Leitungsbahn.
3. Verzögerte Erregung distal der Blockierung.
4. Wiedererregung des proximal des Blockes gelegenen Bezirks (95).

Kreisende Erregungen treten in definierten anatomischen Strukturen oder um funktionelle Hindernisse innerhalb der synzytialen Struktur des Myokards auf. Für Rhythmusstörungen im Vorhofbereich konnten Reentry-Phänomene als pathogenetisches Prinzip nachgewiesen werden (2, 3, 4). Bei Vorhofflattern handelt es sich um Erregungen, die um die Einmündung der oberen Hohlvene im rechten Vorhof kreisen (89). 1976 gelang es ALLESSIE und Mitarb. am linken Vorhof des Kaninchenherzens durch einen vorzeitigen Impuls eine Reentry-Tachykardie auszulösen. Die Erregungsfront kreiste dabei nicht um ein anatomisch definiertes Hindernis, sondern um einen funktionellen Block im Myokard.

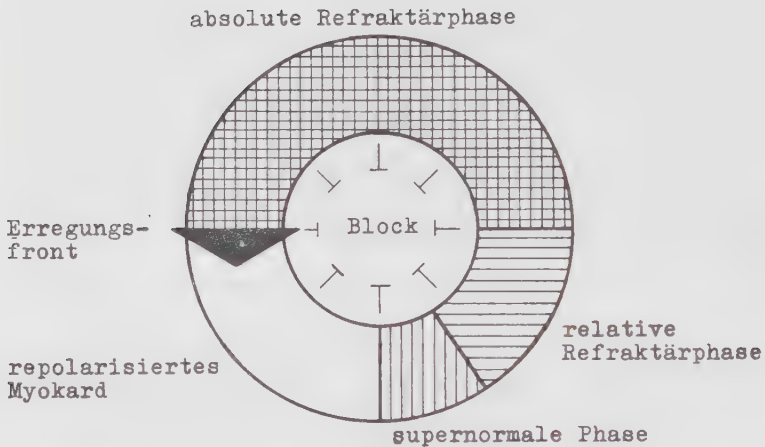


Abb. 6

Kreisende Erregung ("reentry", "circus movement").
Schematische Darstellung einer kreisenden Erregung um einen funktionellen Block innerhalb des Myokards. JANSE und Mitarbeiter beschrieben 1980 kreisende Erregungen in der Infarkt-randzone wenige Minuten nach Occlusion der versorgenden Ar-terie. Die als Ursache für Tachykardien angesehenen Kreiser-regungen hatten einen Durchmesser von 1 bis 2 cm, die Zyklus-länge betrug 120 bis 130 ms.

Auch am Ventrikel werden Tachykardien auf kreisende Erregungen zurückgeführt. Der experimentelle Nachweis hierfür ist jedoch schwierig zu führen. Die Voraussetzungen für Reentry sind am Ventrikel ungünstiger als am Vorhof, da Aktionspotentialdauer und Refraktärität des Reizleitungssystems und der Muskulatur wesentlich länger sind. Eine besondere pathogenetische Bedeutung kommt daher der Erniedrigung der Leitungsgeschwindigkeit und der Verkürzung der Aktionspotentiale zu. Demnach sind die Bedingungen für Reentry in der Randzone eines Infarkts günstig: Die Aktionspotentialdauer ist gering bei gleichzeitig herabgesetzter Leitungsgeschwindigkeit (82). JANSE und Mitarb. (1980) konnten mit 60 simultanen Ableitungen über der ischämischen Randzone Re-entry als zugrundeliegendes Prinzip von ventrikulären Tachykardien in der Infarktfrühphase nachweisen (73). Der Durchmesser der Kreiserregungen betrug 1 bis 2 cm, die Zykluslänge etwa 120 bis 130 ms. Zwischen der letzten regulären Herzaktion und der ersten Aktion der Kammertachykardie wurde keine kontinuierliche Aktivität registriert. Für die Auslösung der Tachykardien müssen also andere Mechanismen diskutiert werden.

2.2.3 KOMBINATION VON REIZBILDUNGS- UND ERREGUNGSLEITUNGS- STÖRUNGEN: PARASYSTOLE.

Bei Parasystole ist ein Focus vom übrigen Myokard elektrisch durch einen Einwärtsblock isoliert. Folglich wird dieser Focus durch die von physiologischen Schrittmacherzentren ausgehenden Erregungen nicht beeinflusst, er selbst vermag seine Aktivität auf das Myokard überzuleiten. Er wird von einem schnelleren Zentrum nicht durch Overdrive-Suppression unterdrückt. Bei Voruntersuchungen zu den Experimenten am intakten Schweineherzen wurde geprüft, ob die sog. Torsade de Pointes Kammetachykardie als Interferenz zweier konkurrierender parasystolischer Foci dargestellt werden kann. Die Ergebnisse sind im Anhang an Kapitel 3.3 dargestellt.

3. UNTERSUCHUNGEN AM ISOLIERTEN SCHWEINEHERZ

3.1 METHODIK

Die Untersuchungen wurden an isolierten intakten Schweineherzen von deutschen Hausschweinen dänischer Kreuzung, Gewicht 18 bis 25 kg, durchgeführt.

Die isolierten Herzen wurden mit dem Blut des Versuchstiers (zusammen mit modifizierter KREBS-RINGER-Lösung) nach LANGENDORFF perfundiert. Kreislauf, Oxygenierung und Temperierung des Perfusionsmediums wurde durch eine Herz-Lungen-Maschine sichergestellt.

Mit Wollfaden- und Silberchloridelektroden wurde die elektrische Herzaktivität epikardial sowie endokardial unter Kontrollbedingungen und bei akutem Verschuß des Ramus descendens der linken Koronararterie abgeleitet. Die ventrikuläre Stimulation erfolgte mit elektronischen Reizgeneratoren bei 1 1/2-facher Schwellenreizstromstärke.

3.1.1 PRÄPARATION

Die Narkose der Versuchstiere wird mit einer intramuskulären Injektion von Stresnil^R (Azaperone, 2 mg/kg KG) eingeleitet.

15 bis 20 Minuten nach der Applikation sind die Versuchstiere sediert. Nach Punktion einer Ohrvene mit einer Butterflynadel wird über diesen Zugang Hypnodil^R (Metomidatum, 4 mg/kg KG), ein schnell wirksames Narkotikum appliziert. Innerhalb einer Minute ist die Narkose bei erhaltener Spontanatmung eingetreten. Nach Lagerung auf dem Operationstisch wird mit einem Elektromesser eine Coniotomie ausgeführt und ein Endotrachealtubus in die Trachea eingeführt. Zur Vertiefung der Narkose und zur Ausschaltung der Spontanatmung wird jetzt durch den venösen Zugang Nembutal^R (Na-Pentobarbital, 20 mg/kg KG) und zur Vagolyse 0,5 mg Atropin injiziert. Das Tier wird manuell mit einem Ambubeutel mit Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂) beatmet.

Die Thoraxeröffnung beginnt mit einer medianen Sternotomie. Der Herzbeutel wird durchtrennt und die Vena cava superior sowie die Arteria pulmonalis werden dargestellt. Die V. cava superior wird mit einer 3 mm starken Nadel kanüliert. Aus ihr erfolgt die Blutentnahme für die spätere Perfusion des Herzens an der Herz-Lungen-Maschine. Um das im Kreislauf zirkulierende Volumen konstant zu halten, wird gleichzeitig in die A. pulmonalis 1 Liter einer Blutersatzlösung folgender Zusammensetzung infundiert: (Konzentrationen in mM) Na 145; K 4,7; Ca 1,5; MG 1,6, Hco₃⁻ 20; Phosphat 1,2; Glucose 20; Dextran (Molekulargewicht 60000) 60 g/l; Heparin 10000 I. E.; Insulin 20 I. E. Etwa 1400 ml Blut werden für den Betrieb der Herz-Lungen-Maschine über die V. cava superior gewonnen. Anschließend wird der Gefäßstamm des Herzens

mit einer Aortenklemme abgeklemmt. Um Luftembolien der Koronargefäße bei der Excision des Herzens vorzubeugen, wird mit einem Gleichstromimpuls Kammerflimmern induziert. Dann wird das Herz rasch exzidiert und sofort in ein Gefäß mit eisgekühlter KREBS-RINGER-Lösung überführt. In dem Gefäß erfolgt die Präparation der Aorta vom übrigen Gefäßstamm. Zur Fixation an der Perfusionsanlage wird in die Aorta eine Kunststoffkanüle mit 12 mm Außendurchmesser und 9 mm lichter Weite eingebunden.

3.1.2 DIE VERSORGUNGSANLAGE

Abb. 7 zeigt ein Schema der Versuchsanlage. Die Versorgungsanlage besteht aus einem Oxygeator mit Wärmeaustauscher, einem venösen und einem arteriellen Filter, zwei Rollerpumpen und einem Leitungssystem zum Transport des Perfusionsmediums. Die genannten Systeme sind als Einheit in einer Herz-Lungen-Maschine zusammengefaßt.

Das venöse Blut wird durch eine Rollerpumpe zuerst durch einen Gazefilter (Bentley Q 220 F) geleitet, der eventuell entstandene Koagel zurückhält. Das Blut fließt weiter in den Oxygenator (Bentley SpiraFlo BOS-5). Im Oxygenator wird das Blut mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2 , 500 ml/min) durchperlt und über einen Wärmeaustauscher auf 39 °C temperiert. Der Wärmeaustauscher wird mit temperiertem Wasser aus einer separaten Thermostaten-

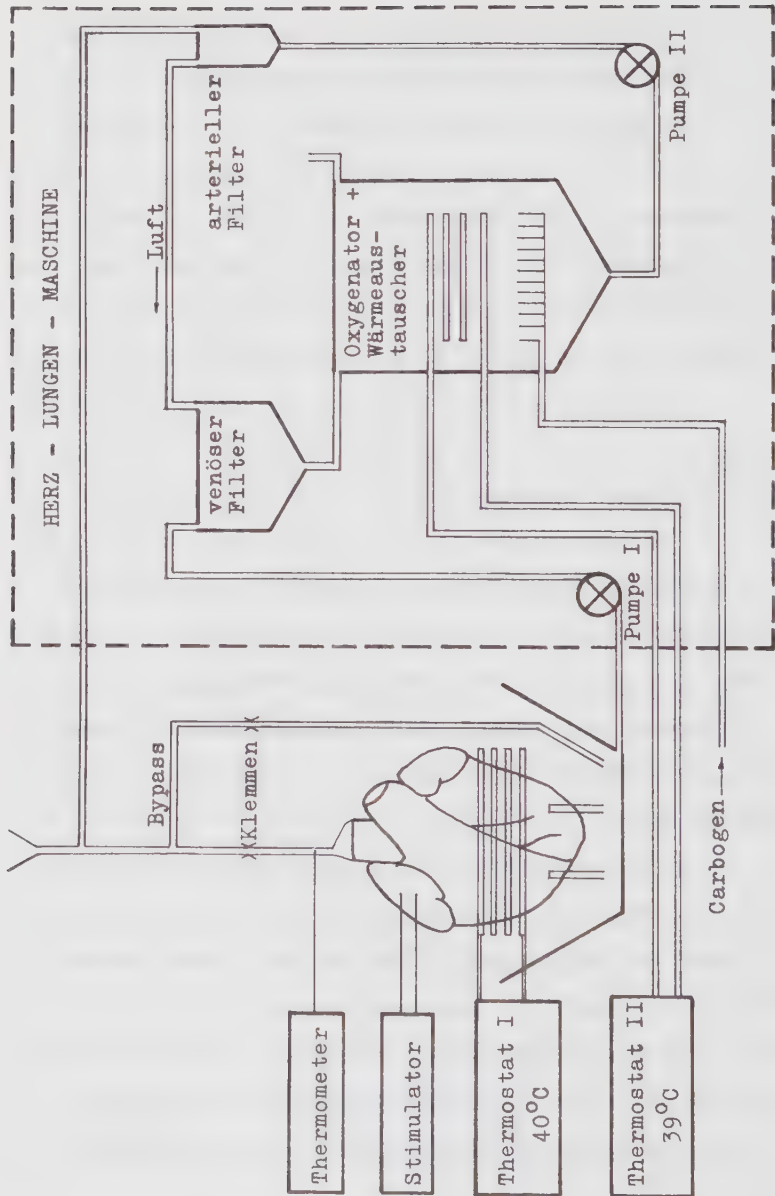


Abb. 7

Versorgungsanlage des Herzens.

Der Hauptbestandteil der Versorgungsanlage ist die Herz-Lungen-Maschine. Kernstück ist der Oxygenator mit dem Wärmeaustauscher. Das Blut wird auf 39°C temperiert. Auf seinem Weg durch das Schlauchsystem zum Herzen fällt die Temperatur bis auf 37°C ab. Dem Oxygenator ist ein venöser Filter vorgeschaltet. Der arterielle Filter ist mit einer Luftfalle ausgerüstet. Die abgefangenen Gasbläschen strömen über einen Verbindungsschlauch in den venösen Filter ab. Den Transport des Blutes übernehmen zwei Rollerpumpen mit speziellen weichen Schläuchen. Die Herzoberfläche wird durch eine Schlauchspirale, die mit 40°C heißem Wasser durchströmt wird, auf konstanter Temperatur gehalten. Schlauchklemmen regeln den Fluß durch Steigrohr und Bypass.

einheit durchströmt. Die zweite Rollerpumpe transportiert das Blut aus dem Oxygenator durch eine arterielle Filtereinheit (Pall Ultipor) zum Herzen. Der arterielle Filter eliminiert über eine Luftfalle eventuell noch vorhandene Gasbläschen aus dem oxygenierten Blut. Das erwärmte oxygenierte Blut wird dem Herzen zugeführt. Zur Regulation und Konstanthaltung des Perfusionssdruckes ist senkrecht über dem Herzen ein Steigrohr von 120 cm Länge angebracht. Die Flußmenge durch die Koronargefäße beträgt 150 ml/min, die Fördermenge der arteriellen Pumpe 500 ml/min. Die überschüssige Menge wird über einen Bypass am Herz vorbeigeleitet und gelangt in ein Sammelgefäß. Das Blut in dem Steigrohr strömt retrograd durch die Aorta in die Koronargefäße (LANGENDORFF-Perfusion) und tritt auf der venösen Seite am Sinus coronarius in den rechten Vorhof ein. Von dort fließt es in den rechten Ventrikel und über einen 5 mm starken Silikon-schlauch durch die Ventrikelvorderwand in das Sammelgefäß. Das Blut, das sich im linken Ventrikel aus den Vv. cordis minimae sammelt, wird ebenfalls mit einem Silikonschlauch durch die Herzwand in das Sammelgefäß abgeleitet.

Um ein Auskühlen der Herzoberfläche zu verhindern, ist zirkulär um das Herz im Abstand von 5 cm eine Schlauchspirale angeordnet. Durch die Schläuche strömt auf 40 °C temperiertes Wasser. Damit ist eine Oberflächentemperatur des Herzens von 37 °C gewährleistet. Alle Komponenten der Versorgungsanlage, die von Blut durch-

strömt werden (Filter, Oxygenator, Schlauchsystem), werden nach jedem Versuch abgebaut und durch neue sterile Systeme ersetzt. Die Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeit (Hb-Gehalt, Na, Ca, K) die O_2 und CO_2 Partialdrucke und der pH-Wert werden alle 20 Minuten kontrolliert. Der O_2 -Partialdruck wird auf 120 mmHg eingestellt (Begasung des Oxygenators mit 95 % O_2 und 5 % CO_2). Der CO_2 Partialdruck beträgt 40 mmHg, der pH-Wert $7,40 \pm 0,05$. Bei diesen Partialdruckwerten ist das Hämoglobin im Perfusionsmedium nahezu 100 % mit Sauerstoff gesättigt. Der Sauerstoffverbrauch des Herzens hängt von der Frequenz und dem Füllungs-
zustand ab. Das leerschlagende Herz zeigt eine lineare Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs von der Frequenz (Abb. 8). Die Gerade schneidet die Ordinate bei etwa 1,5 ml O_2 /min 100 g Gewebe (Ruhe O_2 -Verbrauch des Herzens). Bei einer Frequenz von 100/min ist der Verbrauch doppelt so hoch. Der Sauerstoffverbrauch des Herzens läßt sich folgendermaßen kalkulieren:

Durchschnittliches Herzgewicht: 90 g

Frequenz: 150/min

O_2 -Verbrauch: 3.7 ml/min

Sauerstofftransportkapazität des Perfusionsmediums:

Hb-Gehalt des Perfusionsmediums: 5 - 6 g/100 ml

1 g HB bindet 1,25 ml O_2

Bei einem Koronarflow von 150 ml/min ergibt sich als Transport-

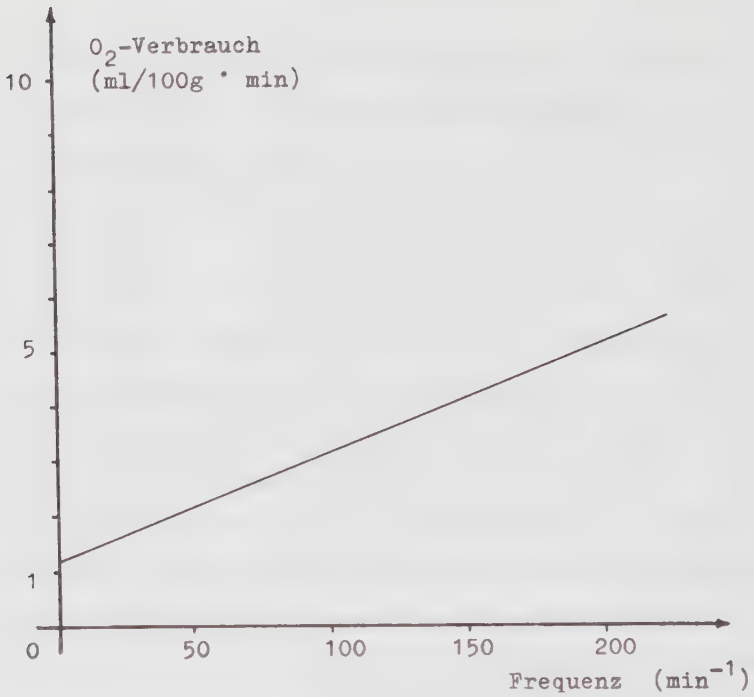


Abb. 8

Sauerstoffverbrauch des Herzens in Abhängigkeit von der Frequenz. Das leerschlagende Herz zeigt eine lineare Abhängigkeit des O_2 -Verbrauchs von der Frequenz. Die Gerade schneidet die Ordinate bei ca. 1,5 ml O_2 /min * 100 g (Ruhe O_2 -Verbrauch). (65)

kapazität bei einem HB-Gehalt von 5 g/100 ml:

9,375 ml O₂/min (Hb-Sättigung 100 %)

Eine adäquate Versorgung des Herzens mit Sauerstoff ist somit gewährleistet. Im epikardial abgeleiteten EKG treten unter diesen Bedingungen keine Zeichen für eine hypoxische Schädigung des Herzmuskels auf.

3.1.3 MESSANORDNUNG

Abb. 9 zeigt ein Blockschaltbild der Meßanlage. Die elektrische Aktivität des Herzens wird extrazellulär unipolar mit zwei verschiedenen Elektrodentypen abgeleitet. Für die extrazelluläre Ableitung kommen Wollfaden-Elektroden zur Anwendung. Sie sind in unpolarisierbare AgAgCl-Elektroden von speziellen Elektrodenhaltern eingesetzt. Die eigentliche Elektrode besteht aus einem elastischen Kunststoffschlauch mit 1,6 mm Außendurchmesser, durch den ein Baumwollfaden gezogen ist. Zur Herstellung der elektrischen Leitfähigkeit wird die Elektrode mit Ringerlösung gefüllt. Bei einer Länge des Kunststoffschlauchs von 5 cm sind diese Elektroden sehr elastisch und weich. Sie folgen den Bewegungen der Herzkontraktion, ohne Schädigungen zu verursachen. Die Elektrodenhalter sind an Potentialfolgern (WP-Instruments Inc.) befestigt. Die Potentialfolger weisen einen Eingangswider-

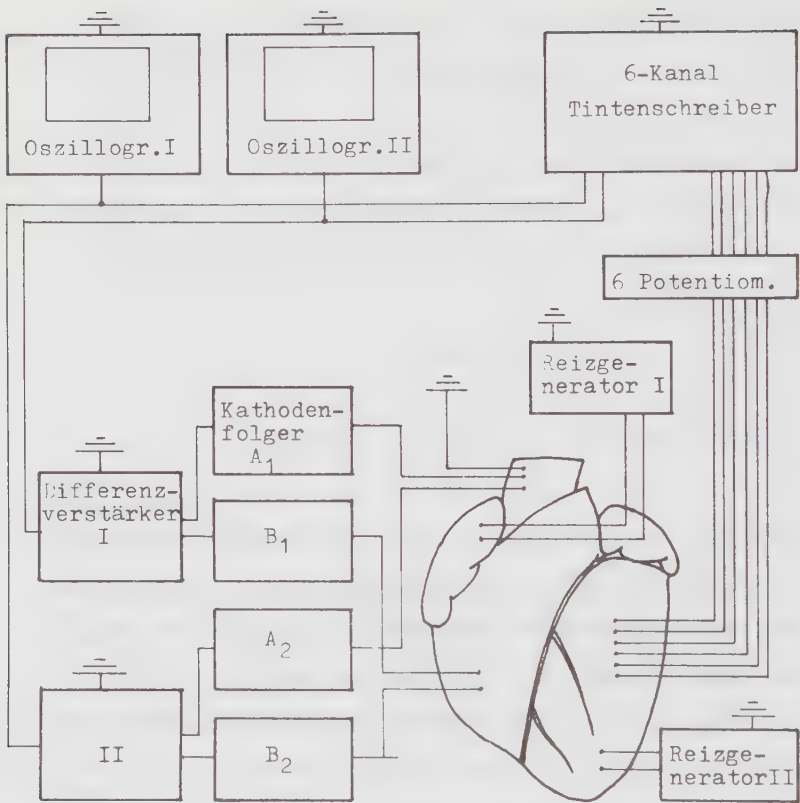


Abb. 9

Schema der Meßanordnung

Die Signale werden durch unpolarisierbare Elektroden abgeleitet. Für Versuche mit 2 simultanen Ableitungen sind die Elektroden an Potentialfolgern adaptiert. Die Signale werden durch Differenzverstärker 10-fach verstärkt und auf Kathodenstrahloszillographen dargestellt. Die Aufzeichnung erfolgt mittels Tintenschreiber. Bei 6 simultanen Ableitungen sind die Elektroden über Potentiometer mit den Eingangsverstärkern des EKG-Schreibers verbunden.

stand von 10^{12} Ohm, eine Eingangskapazität von 0,7 pF und einen Verstärkungsfaktor von -1 auf. Sie sind mit ihrem freien Ende direkt mit Mikromanipulatoren verbunden. Die aufgenommenen Meßsignale werden in einem Differenzverstärker (WP-Instruments, Modell 201, Verstärkungsfaktor 10) subtrahiert und auf einem Kathodenstrahloszillograph (Tektronix 5103N) dargestellt. Die Registrierung erfolgt auf einem 6-kanaligen EKG-Tintenschreiber (Siemens Elema). Für Mapping-Versuche mit 6 simultanen Ableitungen werden feine, lackisolierte Silberdrähte als Ableitelektroden verwendet. Die Silberdrähte werden an ihrem Ende von der Isolierung befreit und eine Stunde im Na-Cl-Bad (0,9 %) bei einer Spannung von 1,5 Volt chloriert. Sie sind über Potentiometer mit den Eingangsverstärkern des EKG-Schreibers (Siemens Elema) verbunden. Die Bezugsselektrode für alle extrazellulären unipolaren Ableitungen ist an der Aortenwurzel platziert. Um störungsfreie Ableitungen zu erhalten, wird das Herz an der Aorta geerdet. Die genannte Meßausstattung gestattet die Registrierung von DC-Signalen. Dies ist insbesondere für die frühe Ischämiephase unmittelbar nach Koronarokklusion von Bedeutung (1a Phase).

Bei den Untersuchungen zur akuten Ischämie wird das Herz am rechten Vorhof bipolar über zwei Nadelelektroden stimuliert. Die Stimulationsfrequenz liegt knapp über der spontanen Sinusfrequenz (häufigstes Stimulationsintervall: 450 ms). Stimuliert wird mit Reizen von eineinhalbfacher Schwellenstromstärke und

2 ms Dauer. Das Stimulationsintervall kann am Reizgenerator (Biotronic USM30) in 1ms-Schritten zwischen 200 und 2999 ms variiert werden. Außerdem können bis zu zwei vorzeitige Impulse angekoppelt werden. Bei Untersuchungen zur Pathophysiologie der "Torsade de pointes"-Kammertachykardien wird ventrikulär bipolar gleichzeitig mit zwei voneinander unabhängigen Reizgeneratoren am rechten und linken Ventrikel stimuliert.

3.1.4 VERSUCHSABLAUF

Nach der Isolierung des Herzens wird die Herz-Lungen-Maschine mit dem bei der Herzentnahme gesammelten Blut gefüllt. Die Aorta wird kanüliert und das Herz an die Perfusionsanlage angeschlossen. Am flimmernden, bewegungsarmen Herzen wird der proximale Anteil des Ramus descendens der linken Koronararterie freipräpariert und mit einem Faden angeschlungen. Ein Gleichstromimpuls von 20 Js Energie aus einem Defibrillator (Medical Research Laboratories Inc.) beendet das Flimmern (80). In der Regel besteht sofort ein regelmäßiger Sinusrhythmus.

Das Herz wird an der Aorta auf Erdpotential gehalten und die Elektroden zur EKG-Ableitung werden angelegt. Zum Ausschluß einer präexistenten ischämischen Schädigung des Herzens wird ein kurzes sequentielles Mapping der Herzoberfläche durchgeführt. Sind endokardiale Ableitungen des linken Ventrikels und

des Septums vorgesehen, wird der linke Vorhof vom Ventrikel abpräpariert. Die Blutstillung erfolgt durch Ligatur der Arterien. Die Mitralklappe wird nach Durchtrennung der Chordae tendineae aus ihrem Klappenring excidiert. Der Zugang zum linken Ventrikel beträgt 1,5 cm im Durchmesser.

Die Nadelelektroden des Stimulators werden auf dem rechten Vorhof plaziert. Es folgt eine Kontrollperiode von 15 Minuten Dauer, während der ein EKG aufgezeichnet wird und Temperatur, Koronardurchfluß und Blutgase kontrolliert werden.

Anschließend erfolgt mit einer Miniaturklemme ("bulldog") die

1. Okklusion des Ramus descendens der linken Koronararterie.

Dabei werden mindestens zwei Elektrokardiogramme simultan abge-

leitet. Die Okklusionsdauer beträgt 10 Minuten oder bis Kammer-

flimmern auftritt. Es schließt sich eine 15-minütige Reperfu-

sionsperiode an, bevor die nächste Okklusion erfolgt. Insgesamt werden

drei Okklusionen durchgeführt. Während des Versuchs werden alle

20 Minuten die Blutgase kontrolliert und Blutproben für die

spätere Bestimmung von Na, K und Ca entnommen.

3.2 ERGEBNISSE

3.2.1 MAPPING-UNTERSUCHUNGEN MIT 6 SIMULTANEN ABLEITUNGEN

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 10 bis 12 und in Tabelle I dargestellt.

Erstes Ziel der Untersuchungen war es, orientierend festzustellen, in welcher Herzregion die erste arrhythmische Aktivität nach Verschuß des Ramus descendens auftritt. Dazu wurden 3 Versuche mit 6 simultanen Ableitungen vom linken Ventrikel durchgeführt. 4 Elektroden waren endokardial plaziert, dazu je 1 Elektrode epikardial im Infarktzentrum und an der Infarkttrandzone. Insgesamt wurden 7 Okklusionen der LAD vorgenommen. 4 Okklusionen führten nach durchschnittlich 350 Sekunden zum Flimmern (t_{Flimmern} variierte zwischen 240 und 580 Sekunden). In jedem Fall wurde die initiale arrhythmogene Aktivität im Bereich des Septums registriert.

Bei 59 der 93 registrierten ventrikulären Extrasystolen (VES) wurde die zeitlich erste Depolarisation im Septumbereich ermittelt (siehe Abb. 10 - 12). 6 tachykarde Salven wurden aufgezeichnet. Als tachykarde Salve oder Tachykardie wurde eine Reihe von 4 oder mehr aufeinanderfolgenden VES definiert. Bei 5 von 6 Tachykardien kam die initiiierende VES aus dem Septumbereich, die folgenden Aktionen zum Teil aus unterschiedlichen Herzregionen.

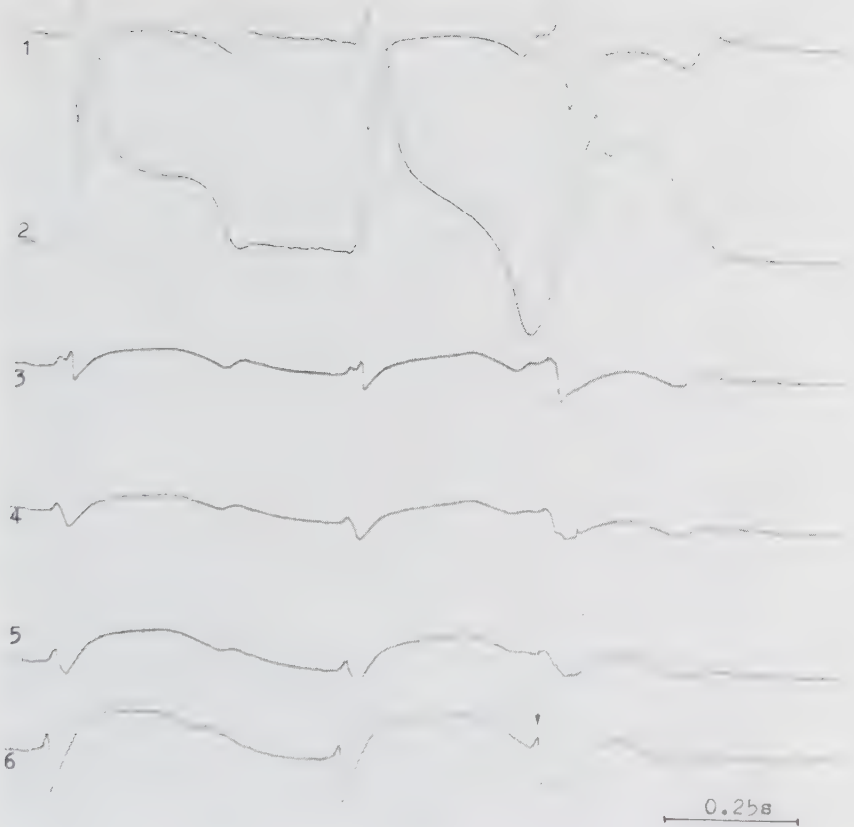


Abb. 10

Ventrikuläre Extrasystole nach tief negativer T-Welle. 6 simultane Ableitungen. Die Ziffern 1 bis 6 kennzeichnen die verschiedenen Ableitorte:

- 1) Rechter Ventrikel, normale Zone.
- 2) Ischämiezentrum
- 3) Endokard, linker Ventrikel anterior
- 4) Endokard, linker Ventrikel posterior
- 5) Endokard, Septum posterior
- 6) Endokard, Septum anterior

Die früheste Depolarisation tritt im anterioren Septum des linken Ventrikels auf (Pfeil).

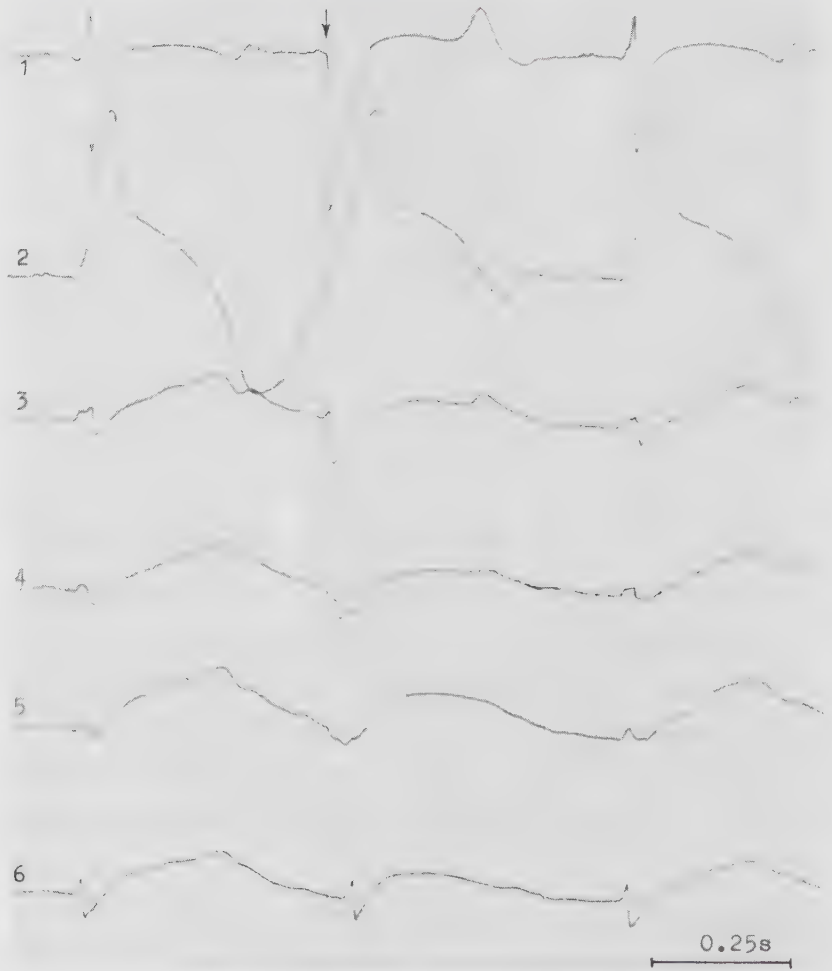


Abb. 11

Ventrikuläre Extrasystole.

6 simultane Ableitungen, Ableitorte identisch mit Abb. 10. Die Extrasystole fällt nach einer tief negativen T-Welle ein. Die früheste Depolarisation setzt in der normalen Zone ein (Pfeil).

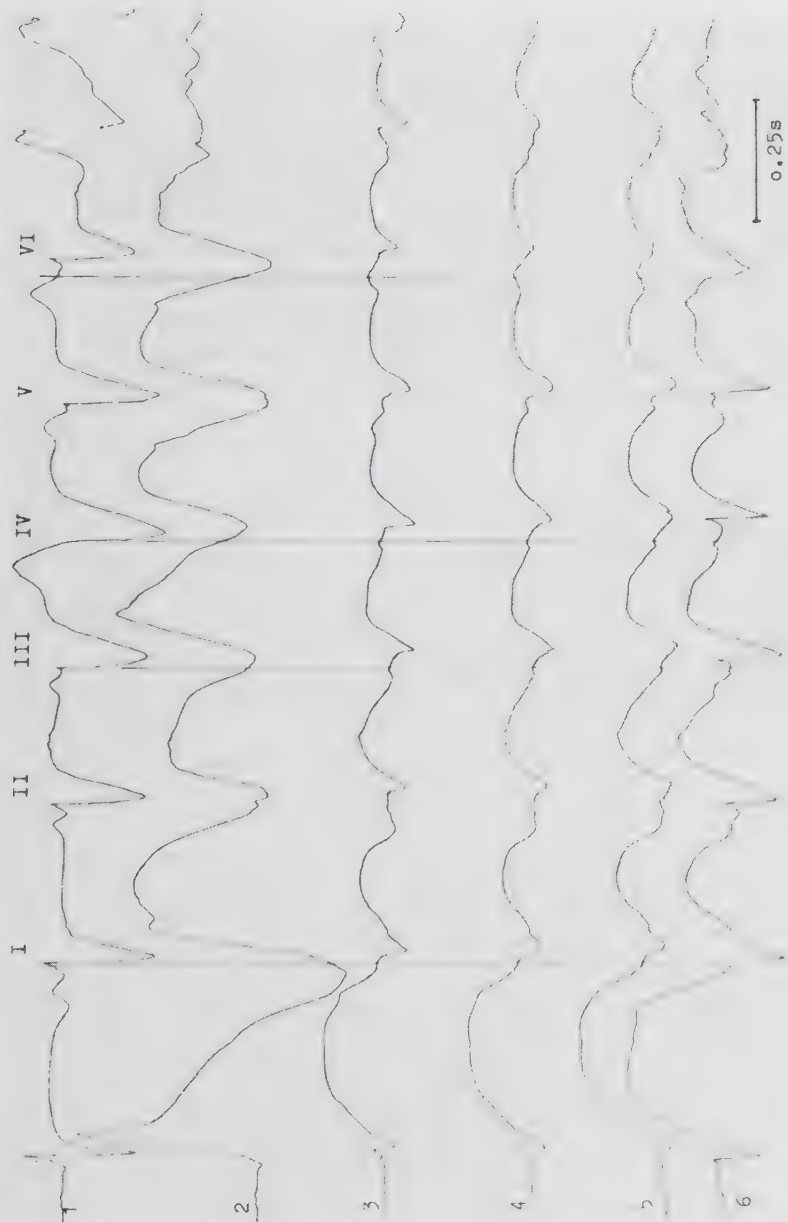


Abb. 12

Tachykardie, in Kammerflimmern degenerierend.

Ableitorte identisch mit Abb. 10 und 11.

Die erste Extrasystole (I) fällt nach einer tief negativen T-Welle ein, ihre früheste Depolarisation ist im Bereich des anterioren Septums (6) auszumachen. Im Verlauf der Tachykardie wechselt der Zeitpunkt der frühesten Depolarisation mehrmals. Bei den QRS-Komplexen III und IV ist er in der normalen Zone (1) zu finden, bei VI wieder im anterioren Septum (6). Das Infarktzentrum (2) zeigt monophasische Komplexe. Es wird nicht mehr erregt.

TABELLE I

Untersuchungen mit 6 simultanen Ableitungen

Versuch I	Ventrikuläre Extrasystolen (VES)					Tachykarde Salven und Tachykardien	t _{Flimmern}
	Einfache VES	2-er Ketten	3-er Ketten	Gesamt- zahl	Davon Ur- sprung im Septum		
Okkl. 1	07	2	1	14	9	1	Ø Flimmern
Okkl. 2	0	0	0	0	0	0	Ø Flimmern
Okkl. 3	10	0	0	10	10	0	Ø Flimmern
Versuch II							
Okkl. 1	24	2	0	28	18	1	309 sec
Okkl. 2	21	0	0	21	12	0	580 sec
Vers. III							
Okkl. 1	1	5	0	11	7	4	240 sec
Okkl. 2	7	1	0	9	3	0	270 sec
Summe	70	10	1	93	59	6	

t_{Flimmern} : Zeitraum vom Beginn der Okklusion bis zum Auftreten von Kammerflimmern

Nach diesen orientierenden Untersuchungen wurde versucht, den Mechanismen dieser überwiegend im Septumbereich initiierten Arrhythmien näherzukommen.

3.2.2 UNTERSUCHUNGEN MIT 2 SIMULTANEN ABLEITUNGEN

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 13 bis 18 und in den Tabellen II und III dargestellt.

Es wurde mit 2 simultanen DC-Ableitungen gearbeitet: Einer epikardialen Ableitung aus dem Infarktzentrum und einer endokardialen Ableitung am Septum des linken Ventrikels im Infarkttrandgebiet. Die endokardiale Elektrode wurde möglichst so plaziert, daß vor jedem QRS-Komplex im EKG Aktivität aus dem His-Purkinje-System abgeleitet werden konnte.

In 11 Einzelversuchen wurden 35 Okklusionen des Ramus descendens vorgenommen. Die EKG-Ableitungen wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

1. Zeitliche Folge der auftretenden EKG-Veränderungen nach Okklusion der LAD.
2. Klassifizierung der aufgetretenen Arrhythmien
3. Auftreten von Purkinje-Aktivität

3.2.2.1 ZEITLICHE FOLGE DER AUFTRETENDEN EKG-VERÄNDERUNGEN NACH OKKLUSION DES RAMUS DESCENDENS

TQ-Senkung und T-Wellen-Abflachung waren die frühzeitigsten Veränderungen im Elektrokardiogramm des Infarktzentrums (Ableitung epikardial). In den vorliegenden Versuchen mit hoher, stammnaher Okklusion des Ramus descendens trat sie nach 10 bis 55 Sekunden auf, im Durchschnitt nach 22,5 Sekunden. In der 2. bis 3. Minute nach Okklusion ist die Hebung der ST-Strecke zu beobachten. Diese Phänomene prägen sich zunehmend stärker aus, Hand in Hand gehend mit einer fortschreitenden zeitlichen Verzögerung der Depolarisation im Infarktgebiet. Die Erregbarkeit im Infarktgebiet nimmt ab, bis nach 3 bis 5 Minuten Blockierungsphänomene auftreten. Diese äußern sich in einem Alternieren der T-Welle. Bis zum Erscheinen des Alternierens der T-Wellen wurden in keinem Fall VES registriert. Die ersten VES traten im Mittel nach 282 Sekunden auf (132 bis 510 Sekunden; bei 6 Okklusionen wurden überhaupt keine Arrhythmien registriert). Dem überwiegenden Teil der VES (62 %) ging eine tief negative T-Welle voraus (Abb. 14).

Nach durchschnittlich 346 Sekunden kam es bei 24 Okklusionen zu einer Tachykardie, die zu Kammerflimmern degenerierte (das entspricht 66 % aller Okklusionen) (Abb. 15).

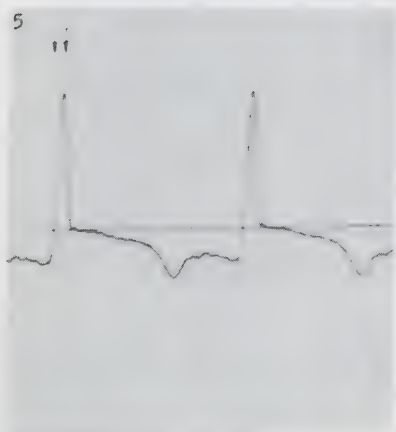
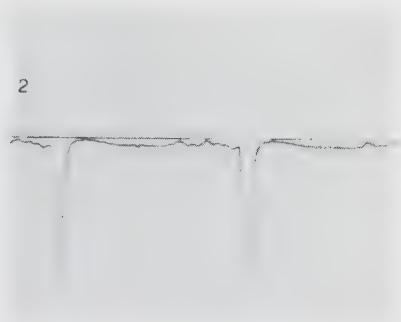
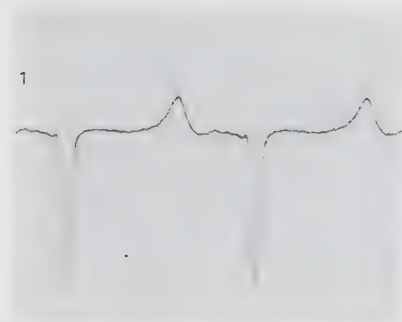




Abb. 13

Zeitliche Folge der Veränderungen im Elektrokardiogramm des Infarktzentrums.

- 1) Kontrolle: Das Herz wird über eine bipolare Reizelektrode im rechten Vorhof stimuliert (Zykluslänge 400 ms). Das epikardiale EKG, vom Zentrum des Versorgungsgebiets des Ramus descendens abgeleitet, zeigt keine Anzeichen einer Schädigung.
- 2) 90 Sekunden nach Okklusion: Beginnende Depression des TQ-Segments, Abflachung der T-Welle.
- 3) 120 Sekunden nach Okklusion: TQ-Senkung, T-Negativierung.
- 4) 175 Sekunden nach Okklusion: Ausgeprägte TQ-Senkung. Das ST-Segment bleibt noch isoelektrisch. Beginnende Verzögerung der Depolarisation im Infarktgebiet: Der 1. Pfeil markiert den Zeitpunkt des Erregungsbeginns am Septum des Linken Ventrikels im nicht infarzierten Gebiet.
- 5) 210 Sekunden nach Okklusion: Verzögerung der Depolarisation im Infarktzentrum, negative T-Wellen.
- 6) 300 Sekunden nach Okklusion: Fortschreitende Verzögerung der Depolarisation im Infarktzentrum, Hebung des ST-Segments, Alternieren der T-Welle.
- 7) 580 Sekunden nach Okklusion: Ausgeprägte ST-Hebung, Kammerkomplexe z. T. monophasisch (keine Erregung des Infarktzentrums mehr).

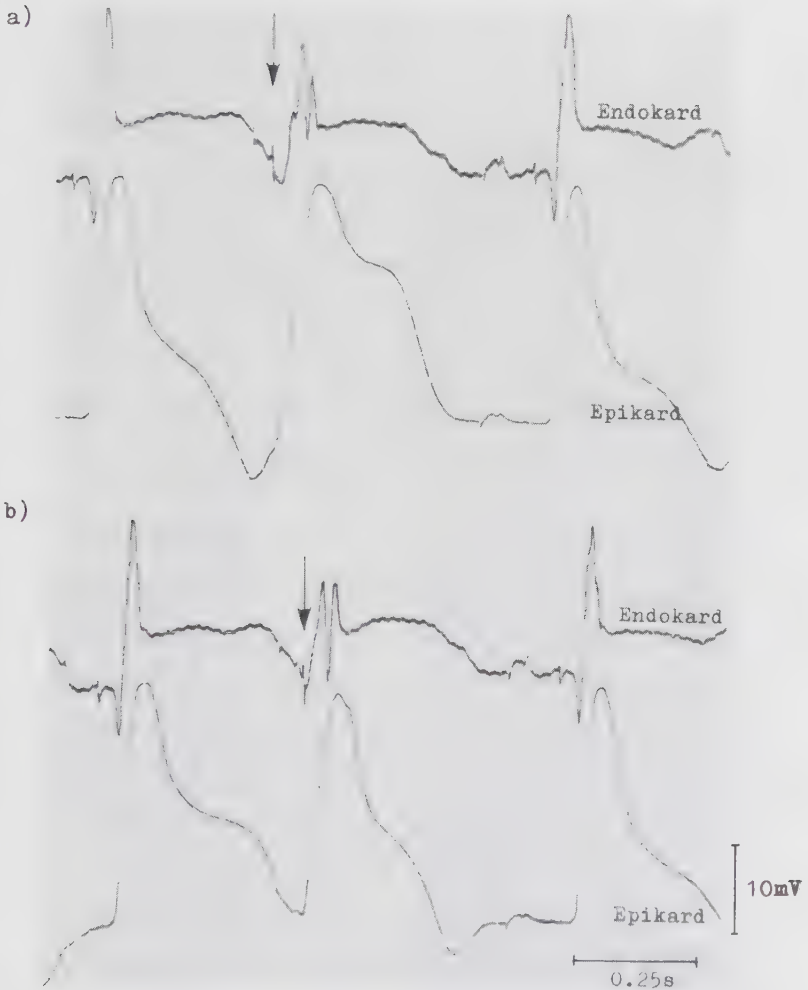


Abb. 14

Ventrikuläre Extrasystolen (VES) nach Okklusion des Ramus descendens.

- a) VES nach tief negativer T-Welle. Der VES geht Aktivität in Purkinjefasern voraus (Pfeil).
- b) VES ohne vorangehende negative T-Welle. Der Pfeil markiert Purkinjeaktivität.



Abb. 15

Tachykardie

400 Sekunden nach Okklusion des Ramus descendens entwickelte dieses Herz eine Tachykardie, die in Kammerflimmern degenerierte. Amplitude und Ausschlagrichtung der QRS-Komplexe ändern sich periodisch: Es liegt eine sog. "Torsade de Pointes" Kammertachykardie vor.

3.2.2.2 KLASSIFIZIERUNG DER AUFGETRETENEN ARRHYTHMIEN:

In den Tabellen II und III sind die Arrhythmien nach Okklusionen mit und ohne Flimmern getrennt aufgelistet. Okklusionen mit komplexen Arrhythmien (Zweier- und Dreierketten von VES, Tachykardien) oder zahlreichen VES endeten häufiger mit Kammerflimmern als solche mit geringer Arrhythmietätigkeit.

Im Einzelnen ergab sich folgendes Resultat:

Bei 24 von insgesamt 35 Okklusionen der LAD trat innerhalb der ersten 10 Minuten Kammerflimmern auf (66 %). VES waren bei Okklusionen mit Flimmern rund dreimal häufiger.

Dieses Bild verschiebt sich weiter zugunsten der Versuche mit Auftreten von Kammerflimmern, wenn die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume mit in die Berechnungen einbezogen werden: Okklusionen ohne Flimmern wurden über jeweils 10 Minuten bis zum Öffnen des LAD-Verschlusses aufgezeichnet, während bei Okklusionen mit Flimmern die Beobachtungsperiode mit dem Kammerflimmern endete (durchschnittlicher Beobachtungszeitraum 5,76 Minuten). Bezogen auf die Zeit erhält man folgendes Ergebnis:

VES: Okklusionen mit Flimmern: 2 VES/Minute

Okklusionen ohne Flimmern: 0,36 VES/Minute

62 % der VES folgten bei Okklusionen mit Kammerflimmern auf tief negative T-Wellen. Bei Okklusionen ohne Kammerflimmern wa-

ren es 65 %.

Ein ähnliches Ergebnis ist bei Betrachtung der komplexeren Arrhythmien zu verzeichnen. Ketten von 2 und 3 aufeinanderfolgenden VES wurden bei Okklusionen mit Flimmern sechsmal häufiger aufgezeichnet, sich spontan terminierende Tachykardien waren mehr als doppelt so häufig.

Bei Miteinbeziehen der Beobachtungszeiträume erhält man folgendes Bild:

Komplexe Arrhythmien:	
2er und 3er-Ketten, Tachykardien	
Okkl. mit Flimmern (n = 24)	0.33/Minute
Okkl. ohne Flimmern (n = 11)	0.05/Minute

3.2.2.3 PURKINJE-AKTIVITÄT

Bei 8 % der registrierten VES gelang es, mit der endokardial am Septum plazierten Elektrode Aktivität aus dem His-Purkinje-system abzuleiten (siehe Abb. 14, 16 und 17). Die Aktivität stellte sich als schmale, scharfe Spikes dar, die immer der betreffenden VES vorangingen.

Zweimal wurde eine Tachykardie aufgezeichnet, bei der jedem QRS-Komplex ein Purkinje-Spike vorangestellt war (Abb. 18). In der Regel wurde jedoch bei Tachykardien Purkinjeaktivität nur vor dem ersten Schlag beobachtet.

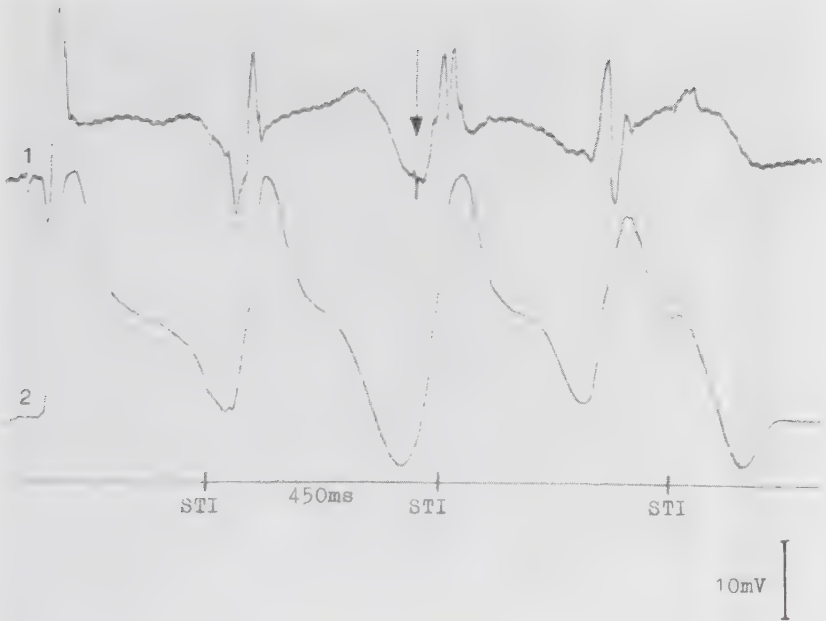


Abb. 16

Kette von 3 ventrikulären Extrasystolen

Das Herz wird über den rechten Vorhof mit einer Zykluslänge von 450 ms stimuliert.

1) Endokardiale Ableitung vom Septum des linken Ventrikels.

2) Epikardiale Ableitung vom Infarktzentrum.

Der Pfeil markiert Purkinjeaktivität, die der 2. VES vorangeht.

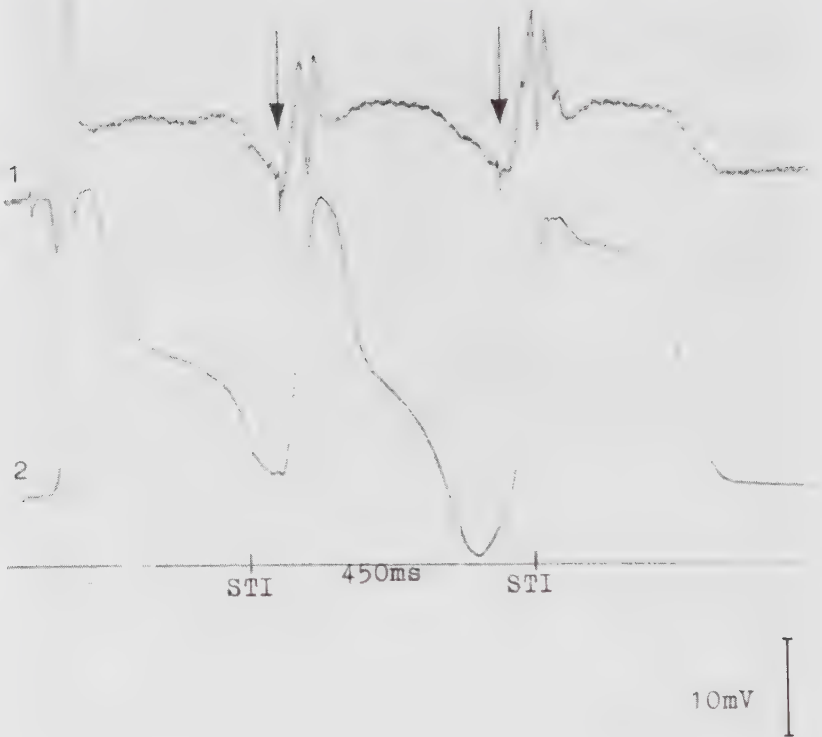


Abb. 17

Kette von 2 ventrikulären Extrasystolen.

Das Herz wird über den rechten Vorhof mit einer Zykluslänge von 450 ms stimuliert.

1) Endokardiale Ableitung vom Septum des linken Ventrikels.

2) Epikardiale Ableitung vom Infarktzentrum.

Jeder Extrasystole geht Purkinjeaktivität (Pfeile) voran.

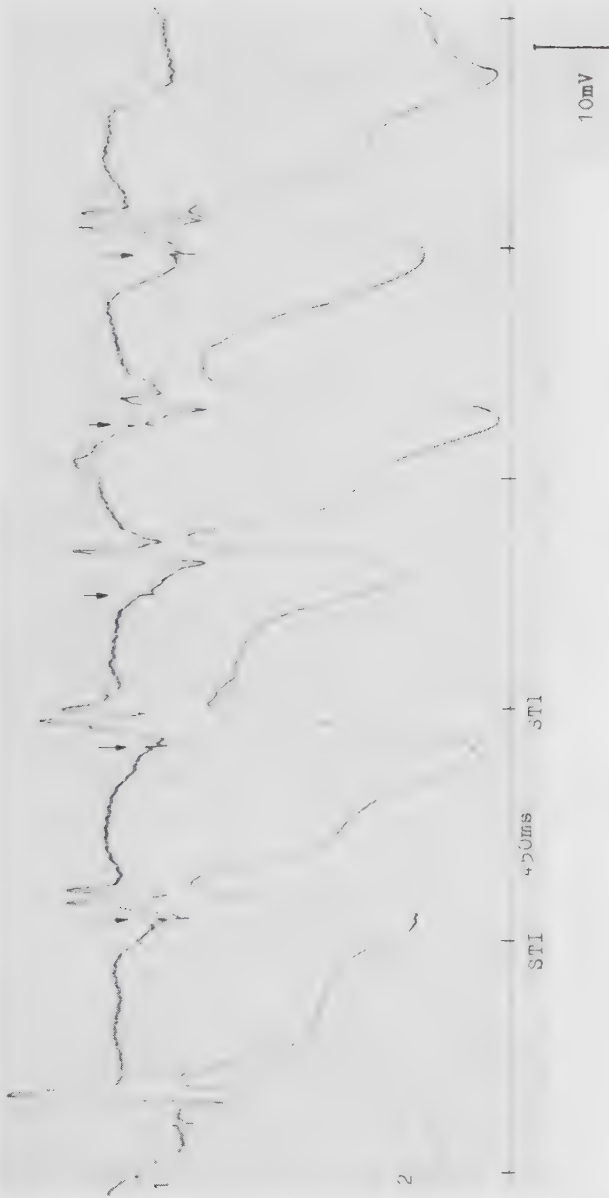


Abb. 18

Ventrikuläre Tachykardie mit spontaner Terminierung, 510 Sekunden nach Okklusion der LAD.

1) Endokardiale Ableitung vom Septum des linken Ventrikels.

2) Epikardiale Ableitung vom Infarktzentrum.

Das Herz wird mit einer Zykluslänge von 450 ms über den rechten Vorhof stimuliert. Im endokardialen EKG geht jedem QRS-Komplex der Tachykardie Purkinjeaktivität voraus (Pfeile). Nach 5 Aktionen sistiert die Tachykardie spontan.

TABELLE II

Okklusionen mit Auftreten von Kammerflimmern

Okkl.	VES		2-er Ketten	3-er Ketten	Salven u. Tachyk.	^t Flimm.
	ges.	davon nach tief neg. T				
1	0	0	2	1	0	260
2	4	1	1	0	0	400
3	0	0	0	0	0	289
4	0	0	1	1	0	223
5	7	6	2	1	2	270
6	0	0	0	1	0	219
7	4	2	0	0	0	204
8	0	0	0	1	0	186
9	28	28	1	0	0	288
10	56	54	8	0	1	423
11	21	18	0	0	0	342
12	11	8	1	0	2	171
13	28	1	3	0	0	246
14	36	0	3	0	0	438
15	8	8	0	0	1	530
16	1	1	0	0	0	200
17	0	0	0	0	0	510
18	1	1	0	0	0	540
19	2	2	1	0	0	598
20	1	0	0	0	0	340
21	59	30	5	3	2	348
22	0	0	1	0	0	430
23	4	4	0	0	0	480
24	5	5	1	0	0	375
	276	169	30	8	8	

^tFlimm. : Zeitraum in Sekunden vom Beginn der Okklusion bis zum Auftreten von Kammerflimmern.

TABELLE III

Okklusionen ohne Auftreten von Kammerflimmern

Okkl.	VES		2-er Ketten	3-er Ketten	Salven u. Tachyk.
	ges.	davon nach tief neg. T			
1	0	0	0	0	0
2	2	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	1	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	7	0	0	0	3
7	0	0	0	0	0
8	11	9	1	0	0
9	0	0	0	0	0
10	18	16	1	0	0
11	1	1	0	0	0
	40	26	2	0	3

Okklusionen ohne Kammerflimmern:

Im Durchschnitt traten 3.6 VES, 0.18 2-er Ketten und 0.27 Tachykardien pro Okklusion auf.

Okklusionen mit Kammerflimmern:

Im Durchschnitt traten 11.5 VES, 1.3 2-er Ketten, 0.33 3-er Ketten und 0.33 Tachykardien auf.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE:

1. Nach Okklusion des Ramus descendens kam es innerhalb von 10 Minuten in 66 % der Fälle zum Kammerflimmern.
2. Die Arrhythmien gingen überwiegend vom Septumbereich aus, in 62 % nach tief negativen T-Wellen.
3. Okklusionen, die im Kammerflimmern endeten, wiesen höhere Arrhythmietätigkeit auf als Okklusionen ohne Flimmern.
4. Wurde Purkinjeaktivität registriert, so lag sie zeitlich immer vor dem Kammerkomplex der VES.
5. Purkinjeaktivität konnte in 2 Fällen nicht nur vor den initialen Aktionen einer Tachykardie, sondern auch bei den folgenden Aktionen beobachtet werden.

3.3 DISKUSSION

3.3.1 DER VERLETZUNGSSTROM

Der hohe Anteil von Okklusionen mit bereits in der 1a-Phase auftretendem Flimmern (66 %) unterstreicht die Bedeutung der Früharrhythmien beim akuten Infarkt. Der zeitliche Ablauf der Veränderungen im EKG ist gut vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren (37, 60, 73, 82). Die erste Veränderung, die negative Verschiebung des TQ-Segments, entsteht infolge einer Abnahme des Ruhemembranpotentials der ischämischen Zellen. Durch Verkürzung und Abnahme der Aktionspotentialamplitude kommt die ST-Hebung hinzu (28, 29, 30, 33). Arrhythmien setzten in den vorliegenden Untersuchungen erst ein, wenn die Erregung des ischämischen Bezirks verspätet erfolgte und die Refraktärzeit im Infarktgebiet deutlich verlängert war. Im Oberflächen-EKG des Infarktzentrums sind in diesem Zeitraum ausgeprägte negative T-Wellen, eine Verzögerung der intrinsischen Deflexion und das Alternieren der T-Wellen zu beobachten. Die Mehrzahl der VES trat nach tief negativen T-Wellen auf (62 % bei Okklusionen mit Kammerflimmern). Zu diesem Zeitpunkt fließt ein depolarisierender transmembranärer Strom ("injury current", Verletzungsstrom) von der ischämischen Zone in das normale Myokard (73). Die tief negativen T-Wellen signalisieren maximale Potential-

differenz zwischen normalen und ischämischen Zellen (d. h. auch maximale Stärke des Verletzungsstroms). Depolarisierende Ströme sind in der Lage, sowohl am Myokard und leichter noch an Purkinjefasern repetitive Reizbildung auszulösen (70). Die Bedeutung des Verletzungsstroms wird unterstrichen durch die Lokalisation des Ursprungs der arrhythmogenen Aktivität: VES und die initiale Aktion einer Tachykardie entspringen in der Mehrzahl an der normalen Seite der ischämischen Grenzzone oder in der Grenzzone, wo der Verletzungsstrom am stärksten wirksam ist (73).

Ein möglicher weiterer arrhythmogener Mechanismus infolge des Verletzungsstroms ist die Ausprägung von frühen Spätpotentialen ("early afterdepolarisations"). KATZUNG u. Mitarb. konnten 1975 in einer Versuchsanordnung mit ähnlichen Stromstärken wie dem Verletzungsstrom spontane Aktivität in normalem Myokard erzeugen, die auf frühen Spätpotentialen beruht (76) (vgl. Abb. 4). Allerdings können in unmittelbar benachbarten Arealen keine großen Differenzen in der Aktionspotentialdauer bestehen, wenn kein Leitungsblock zwischen den betreffenden Arealen besteht (96). Andernfalls beeinflussen sich die unterschiedlich langen Aktionspotentiale dergestalt, daß die kürzeren Aktionspotentiale die längeren verkürzen und umgekehrt. Dies würde aber auch eine Abschwächung des "injury current" nach sich ziehen. Es muß also ein Leitungsblock zwischen dem verzögert erregten Myokard und dem Gebiet mit normaler Erregungsausbreitung bestehen, um einen starken Verletzungsstrom hervorzurufen.

Der Verletzungsstrom kann jedoch nicht alleinige Ursache für die Auslösung der Arrhythmien der Ia-Phase sein, da ein erheblicher Teil der VES auch zu Zeitpunkten geringer Verletzungsstromstärken auftrat.

3.3.2 Die Bedeutung der Purkinjefasern

Bei 8 % aller VES konnte Purkinjeaktivität abgeleitet werden, die der betreffenden VES immer voranging. Dies belegt die Bedeutung eines fokalen Mechanismus für die Auslösung der Ia-Phase-Arrhythmien.

Nach dem Ergebnis von JANSE, daß der Ursprung der Arrhythmien nahe bei oder in der ischämischen Randzone liegt, müssen noch weitere Ursachen für die spontane Depolarisation der Purkinjefasern in diesem Gebiet von Bedeutung sein.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die extrazelluläre Kaliumkonzentration. Sie korreliert gut mit dem Auftreten der Arrhythmien der Ia-Phase und erreicht in kurzer Zeit hohe Werte (53, 60, 83). Arrhythmien ereignen sich während des Anstiegs der Kaliumkonzentration. 8.5 Minuten nach Koronarokklusion werden im Zentrum des Infarkts 13.5 mM erreicht. Danach bleibt die Kaliumkonzentration stabil, bis ca. 20 Minuten nach Okklusion die Ib-Phase beginnt und das Kalium weiter ansteigt. Hohe extrazelluläre Kaliumkon-

zentrationen supprimieren zwar die spontane Reizbildung in normalen Purkinjefasern (Abb. 19), wie sie auf ischämiegeschädigte Purkinjefasern wirken, ist nicht untersucht.

Auf die Purkinjefasern der ischämischen Randzone und die subendokardialen Purkinjefasern treffen die Bedingungen der vollständigen Ischämie nicht zu (15, 42, 43, 44, 86, 87, 97). Die Kaliumwerte liegen niedriger als im Infarktzentrum, der PO_2 ist erniedrigt und die Versorgung mit Substraten verschlechtert. Darüber hinaus entstehen in der Ischämie toxische Substanzen, welche die elektrophysiologischen Eigenschaften der Zellmembran beeinflussen (6, 111). Phospholipoglyceride fördern die spontane Depolarisation in normal inkubierten Purkinjefasern (20).

Jede einzelne der für die Ischämie spezifischen Bedingungen für sich ist wohl nicht geeignet, in Purkinjefasern hochfrequente Aktivität zu entfalten. Maßgeblich ist, wie sich die veränderten extrazellulären Parameter (Kaliumerhöhung, pH-Senkung, pO_2 -Erniedrigung, pCO_2 -Erhöhung, Substratmangel) in Verbindung mit toxischen Stoffwechselprodukten auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der Purkinjefasern auswirken. Besondere Aufmerksamkeit ist der hohen Kaliumkonzentration zu schenken. Denn sie entsteht schnell nach Okklusion und ist gut mit den Arrhythmien der Ia-Phase korreliert.

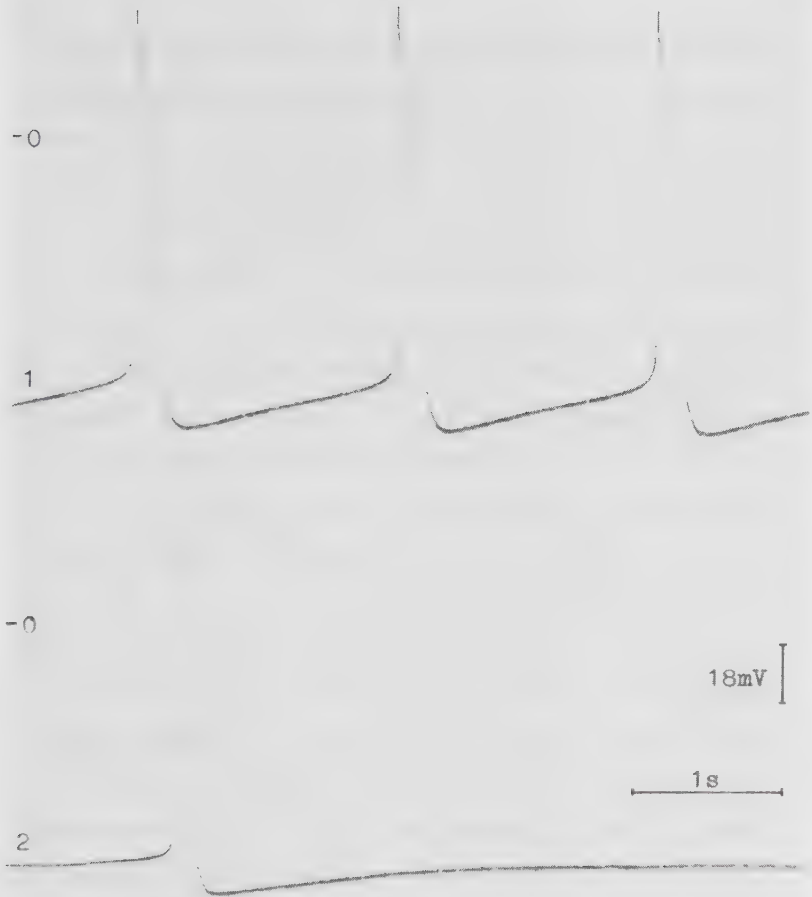


Abb. 19

Einfluß hoher extrazellulärer Kaliumkonzentrationen auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern.

Purkinjefaser des Meerschweinchenherzens (0.1 ug/ml Epinephrin).

- 1) Kaliumkonzentration 4.7 mM: Die Frequenz beträgt 34/min.
- 2) 7 Minuten nach Erhöhung der Kaliumkonzentration auf 8.7 mM: Die Reizbildung wird schließlich vollständig unterdrückt.

Besonders für die Perpetuierung von Tachykardien werden Reentry-Mechanismen favorisiert (73). Die beschriebenen Kreiserregungen haben einen Durchmesser von 1 bis 2 cm und ändern sich von Schlag zu Schlag. Es ist sehr schwierig, Reentry innerhalb des Ventrikelmyokards nachzuweisen. Auch mit sehr aufwendigen Methoden (große Anzahl simultan ableitender Elektroden auf kleinem Raum) ist es kaum möglich, einen schlüssigen Beweis zu erbringen. Mit der vorliegenden Versuchsanordnung kann über den Mechanismus, der die Tachykardien unterhält, keine sichere Aussage getroffen werden. Zweimal wurden Tachykardien aufgezeichnet, bei denen vor jedem QRS-Komplex ein Purkinjespike registriert wurde (Abb. 18). Das ist ein Hinweis, daß die Perpetuierung der Tachykardien nicht ausschließlich auf Reentry beruht.

Die in Abb. 12 gezeigte ventrikuläre Tachykardie, die schließlich in Kammerflimmern degeneriert, ist wahrscheinlich auf einen Reentry-Mechanismus zurückzuführen: Der Ort der frühesten Depolarisation wechselt mehrmals zwischen den einzelnen über das Endokard verteilten Ableitpunkten. Bei einem fokalen Mechanismus würde man einen konstanten Punkt der frühesten Depolarisation erwarten. Es gibt also mindestens 2 Mechanismen, die für die Unterhaltung von Tachykardien verantwortlich sind.

Denkbar wäre außerdem eine kreisende Erregung innerhalb der subendokardialen Purkinjefasern. WIT und Mitarbeiter stellten 1972 kreisende Erregungen im Netzwerk von Purkinjefasern in mehreren Variationen dar (126, 128). Die geringe Leitungsgeschwindigkeit

depolarisierter ischämiegeschädigter Zellen würde diesen Mechanismus begünstigen.

ZUSAMMENFASSUNG:

1. Die Auslösung einzelner VES und die Einleitung von Tachykardien ist durch einen fokalen Mechanismus in Purkinjefasern bedingt, der durch den Verletzungsstrom begünstigt wird.
2. Soweit Aktivität aus dem His-Purkinjesystem aufgezeichnet wurde, lag sie immer vor der betreffenden VES und nie umgekehrt.
3. Es gibt Anhaltspunkte, daß nicht nur für die Initiierung, sondern auch für die Unterhaltung von Kammertachykardien zum Teil fokale Mechanismen in Purkinjefasern verantwortlich sind.

Zur weiteren Klärung muß untersucht werden, wie sich ischämiegeschädigte Purkinjefasern unter den Bedingungen der ischämischen Randzone verhalten.

3.4 SONDERFORM EINER VENTRIKULÄREN TACHYKARDIE:

"TORSADE DE POINTES" TACHYKARDIE

"Torsade de pointes"-Tachykardien (TdP) sind ventrikuläre Tachykardien mit periodischem Wechsel der Amplitude und der Ausschlagsrichtung der QRS-Komplexe im Elektrokardiogramm. Die Bedingungen, unter denen TdP-Tachykardien beschrieben wurden, sind vielfältig: Bei Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), bei akuter Ischämie und Medikation mit verschiedenen Antiarrhythmika (besonders Chinidin) (27, 35, 81, 84, 134). TdP-Tachykardien werden typischerweise auch bei den angeborenen Syndromen der verlängerten QT-Zeit beobachtet (8, 18). Das pathogenetische Prinzip dieser malignen Kammertachykardien ist ungeklärt. Es werden inhomogene Repolarisation bei verlängerter QT-Zeit und Makro-Reentry diskutiert. 1966 vermutete DESSERTENNE als Ursache die Interferenz zweier ektopischer Foci, eine Idee, die später nicht mehr aufgegriffen wurde. In Anlehnung daran untersuchten wir, ob sich am intakten Herz die Morphologie der TdP-Tachykardie durch gleichzeitige Reizung mit 2 unabhängigen Reizgeneratoren im EKG darstellen läßt (101).

Die Untersuchungen wurden am isolierten mit Blut perfundierten Schweineherz (n = 7) ausgeführt (Zur Methodik siehe 3.1). Die Herzen wurden bipolar mit 2 Reizgeneratoren mit 1 1/2-facher Schwellenreizstromstärke stimuliert. Die Registrierung der

Signale erfolgte mittels unpolarisierbaren, epikardial aufsitzenden Elektroden.

Abb. 20 zeigt die Plazierung der Stimulations- und Ableitelektroden auf der Herzoberfläche.

Bei Stimulation des rechten Ventrikels und EKG-Ableitung im Bereich des Septums stellen sich R-Komplexe im EKG dar. Der 2. Stimulationspunkt nahe der Basis des linken Ventrikels ergibt im identisch abgeleiteten EKG S-Komplexe (Abb. 21). Die typische Spitzenumkehr entsteht, wenn mit beiden Reizgeneratoren stimuliert wird und die Frequenz eines Schrittmachers um die des Zweiten unduliert (Abb. 21). In dem abgebildeten Beispiel wird der linke Ventrikel mit einer konstanten Zykluslänge von 245 ms stimuliert, während die Zykluslänge des rechtsventrikulären Schrittmachers periodisch zwischen 230 und 260 ms variiert wird. Die Amplitude der QRS-Komplexe bewegt sich dabei zwischen den beiden Extremformen, wie sie bei der Stimulation mit einem Schrittmacher auftreten. Der Umschlag von positiven zu negativen QRS-Komplexen erfolgt umso schneller, je größer die zeitliche Differenz in der Zykluslänge der beiden Schrittmacher ist. In einem Experiment trat nach Okklusion der R. descendens ant. eine stabile, hochfrequente Kammertachykardie auf. Hier genügte die alleinige Stimulation vom rechten Ventrikel aus, um eine TdP auszulösen (Abb. 22). Die Stimulationsfrequenz schwankte um die Spontanfrequenz der Kammertachykardie. Diese Ergebnisse legen nahe, daß die TdP-Tachykardie auf einem fokalen Mechanismus beruhen kann,

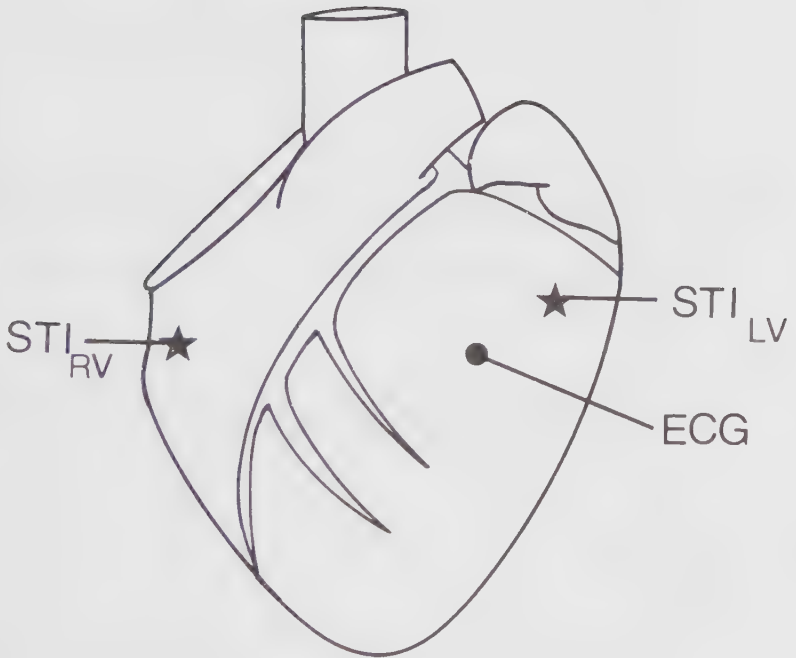


Abb. 20

Plazierung der Stimulations- und Ableitelektroden.

Isoliertes Schweineherz, Langendorff-Perfusion.

STI_{RV}: Stimulationspunkt am rechten Ventrikel.

STI_{LV}: Stimulationspunkt am linken Ventrikel.

EKG: Ableitort des Elektrokardiogramms.

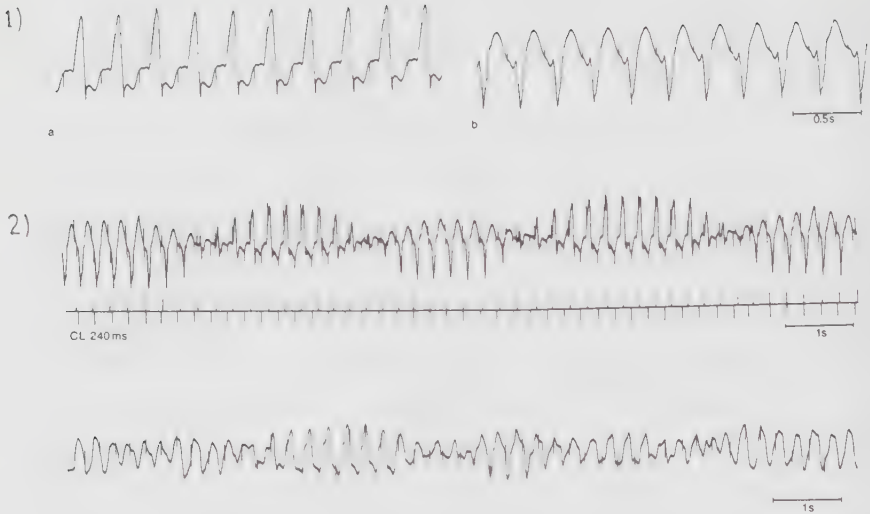


Abb. 21

1) Elektrokardiogramme bei Stimulation mit nur einem Reizgenerator.

a) Stimulation am rechten Ventrikel: Im EKG überwiegt der R-Komplex.

b) Stimulation am linken Ventrikel: Das EKG zeigt Überwiegen des S-Komplexes

2) Gleichzeitige Stimulation mit 2 Reizgeneratoren.

Auf der Linie unter dem EKG sind die Stimulationszeitpunkte der Reizgeneratoren aufgetragen.

Wird der linke Ventrikel mit einer Zykluslänge von 245 ms stimuliert und die Zykluslänge der rechtsventrikulären Stimulation zwischen 230 und 260 ms variiert, ergibt sich im EKG die Morphologie der Torsade de Pointes-Tachykardie.



Abb. 22

Stimulation des rechten Ventrikels bei einer stabilen Kammentachykardie nach Okklusion des Ramus Descendens. Die Stimulationsfrequenz schwankt periodisch um die Spontanfrequenz der Tachykardie. Nach Einsetzen der Stimulation (Pfeil) zeigt das EKG eine TdP-Tachykardie.

wie DESSERTENNE schon 1966 vermutet hat. Für differente Entstehungsweise existieren keine entsprechenden experimentellen Modelle. Auch von klinischer Seite gibt es Argumente für eine fokale Genese: TdP-Tachykardien treten häufig bei Zuständen mit erhöhter elektrischer Instabilität des Myokards auf, wie z. B. bei Hypokaliämie, akutem Infarkt oder Myokarditis. Unter diesen Bedingungen wird schnelle fokale Aktivität in Purkinjefasern begünstigt, die auslösend für die Tachykardie sein könnte. Außerdem gehen den Tachykardien häufig multifforme ventrikuläre Extrasystolen voraus, die ein Indiz für die Aktivität mehrerer verschiedener Foci sind.

4. UNTERSUCHUNGEN AN DER PURKINJEFASER IN VITRO

4.1 METHODIK

Die Untersuchungen wurden an Purkinjefaser-Papillarmuskel-Präparaten von männlichen Meerschweinchen ($n = 60$) mit einem Körpergewicht von 250 - 300 g durchgeführt.

Die Meerschweinchen erhielten Leitungswasser und standardisiertes Futter ad libitum.

Für die Untersuchungen an normalen Purkinjefasern wurde oxygenierte KREBS-RINGER-Lösung verwendet (Temperatur 37°C). Für die ischämisch geschädigten Purkinjefasern wurde dieses Inkubationsmedium modifiziert: Kaliumkonzentrationen zwischen 4.7 und 11.7 mM, Lösung glucosefrei Begasung mit 90 % N_2 und 10 % CO_2 .

Ruhemembranpotential und Aktionspotentiale einzelner Purkinjefasern wurden mit Mikrogelselektroden abgeleitet und simultan mit einem EKG-Tintenschreiber registriert.

4.1.1 PRÄPARATION

Die Herzen der Meerschweinchen wurden über eine mediane Thorakotomie entnommen.

a) Präparation normaler Purkinjefasern:

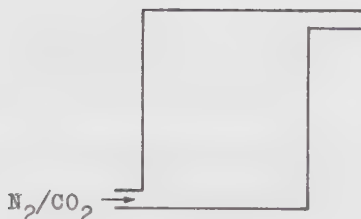
Nach Inkubation des Herzens in oxygenierter KREBS-RINGER-Lösung (Temperatur 37°C) kamen die Herzen in eine Präparierkammer, die von oxygenierter KREBS-RINGER-Lösung durchströmt wurde (Temperatur 20°C). Unter mikroskopischer Sicht wurde mit Hilfe von Augenscheren und Pinzetten der rechte Ventrikel eröffnet und ein frei vom Septum in den M. papillaris posterior verlaufender Purkinjefaden vom Septum abpräpariert. Anschließend wurde der Papillarmuskel exzidiert und mit dem daranhängenden Purkinjefaden in die Inkubationskammer gebracht.

b. Präparation ischämisch geschädigter Purkinjefasern:

Nach Inkubation des Herzens in oxygenierter KREBS-RINGER-Lösung (Temperatur 37°C) wurden diese Herzen in eine spezielle Ischämiekammer überführt, die mit wasserdampfgesättigten Stickstoff durchströmt wurde (Temperatur 37°C) und kein flüssiges Inkubationsmedium enthielt (Abb. 23). Nach einer Ischämieperiode von 10 Minuten Dauer wurden die Herzen in die Präparierkammer mit "ischämischer" KREBS-RINGER-Lösung (90 % Stickstoff 10 % CO_2 -Begasung, Temperatur 20°C , glucosefrei) überführt. Die Präparation des Purkinjefaser-Papillarmuskel-Präparats erfolgte wie oben beschrieben.



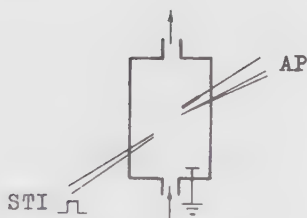
1. Isoliertes Herz



2. Ischämiekammer



3. Papillarmuskel-Purkinje-faser-Präparat



4. Inkubationskammer

Abb. 23

Präparation ischämisch geschädigter Purkinjefasern, Methodik

- 1) Isoliertes Herz
- 2) 15 Minuten Inkubation in Ischämiekammer: Temperatur 37 °C, Durchströmung mit 90 % N₂/10 % CO₂.
- 3) Präparation von Purkinjefasern.
- 4) Inkubation in "ischämischer" KREBS-RINGER-Lösung: Hypoxie (pO₂ 40 - 80 mmHg), K⁺ 4.7 - 11.7 mM, glucosefrei

4.1.2 MESSANORDNUNG

Abb. 24 zeigt ein Schema der Meßanordnung. Zur Messung der intrazellulären Potentiale werden Mikroglaselektroden in 2 verschiedenen Ausführungen verwendet. Zur Ableitung von normalen Purkinjefaser-Papillarmuskel-Präparaten müssen die Elektroden sehr elastisch sein, da sich der Muskel kräftig kontrahiert. Zu starre Elektroden würden die Zellmembran rasch mechanisch schädigen und eine stabile Ableitung unmöglich machen. Die Elektroden für die ungeschädigten Präparate werden aus 5 cm langen Pyrex-Glasrohlingen (Außendurchmesser 1,7 mm, Innendurchmesser 1,2 mm) nach folgendem Verfahren hergestellt:

Die Glasrohlinge werden in einem Vertikal-Elektrodenziehgerät eingespannt und in der Mitte durch eine Glühwendel bis zum Fließpunkt des Glases erwärmt. Die Enden werden dabei durch elektromagnetischen Zug bis zur Trennung auseinandergezogen. Heizspannung und Magnetstrom werden so gewählt, daß die Elektroden eine Schaftlänge von etwa 30 mm und einen elastischen Teil von etwa 25 mm aufweisen. Der Spitzendurchmesser ist dabei $< 0,5 \mu$. Nach dem Ziehvorgang werden die Elektroden in ein mit Methanol gefülltes evakuierbares Glasgefäß überführt, wo sie bei Unterdruck entlüftet werden. Nach 15 Minuten wird der Alkohol in aqua bidest. extrahiert und die Elektroden in 3-molare KCL überführt. Innerhalb von 4 Tagen ist ein Konzentrationsausgleich zwischen Elektroden-

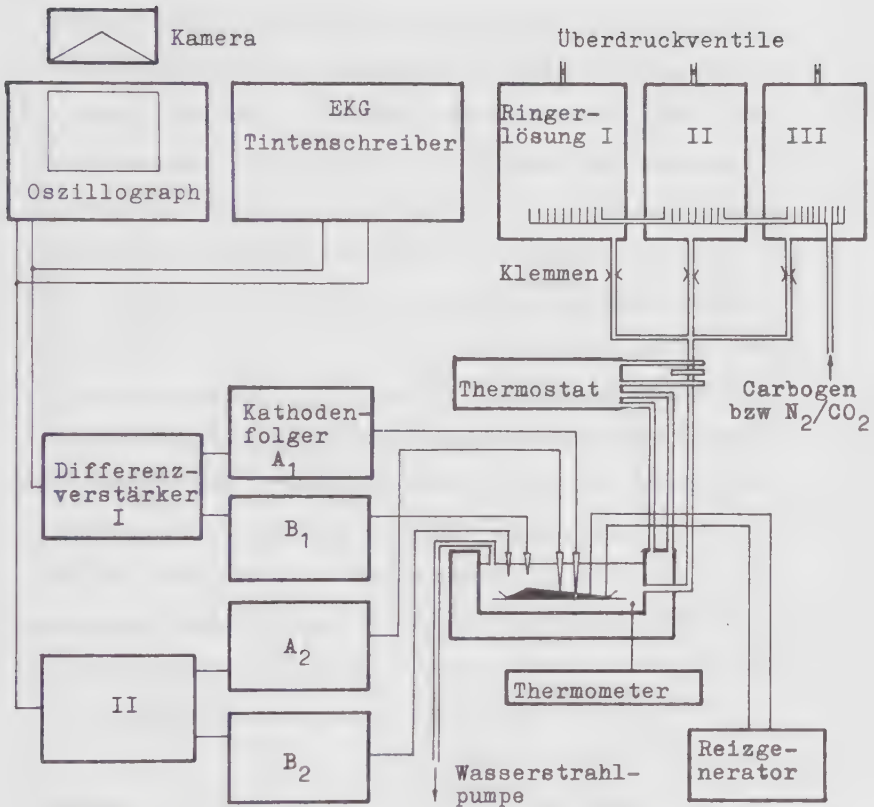


Abb. 24

Meßanordnung und Versuchsanlage

Die intrazellulären Potentiale werden mit Mikroglaselektroden abgeleitet. Statt der 2. Mikroglaselektrode kommt wahlweise ein chlorierter Silberdraht zur Messung von extrazellulären Potentialen am Papillarmuskel zum Einsatz. Über Kathodenfolger und Differenzverstärker gelangen die Meßsignale zum Oszillographen. Die Dokumentierung erfolgt durch eine Polaroidkamera oder einen EKG-Tintenschreiber. In 3 Gefäßen wird Ringerlösung unterschiedlicher Zusammensetzung unter Überdruck bevorratet. Sie gelangt durch einen Wärmeaustauscher auf 37°C temperiert in die Inkubationskammer. Die überschüssige Lösung wird mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt und verworfen.

füllung und KCL erfolgt und die Elektroden sind verwendungsfähig. Über eine Testschaltung im Differenzverstärker (WP-Instruments, Modell 201) kann der Elektrodenwiderstand während des gesamten Versuchsablaufs kontrolliert werden. Es kommen nur Elektroden mit einem Widerstand von $15 - 25 \text{ M}\Omega$ zum Einsatz. Um störungsfreie Ableitungen zu gewährleisten, sollten Meß- und Bezugselektroden aus Symmetriegründen (Differenzverstärker) gleiche Widerstände aufweisen.

Für die ischämiegeschädigten Präparate, die kaum noch sichtbare Kontraktion zeigen, kommen selbstfüllende Mikroglaselektroden aus Glasrohlingen mit 1 mm Außendurchmesser und 0,5 mm lichter Weite zum Einsatz. Heiz- und Magnetspannung werden so gewählt, daß ein elastischer Elektrodenteil von 5 bis 8 mm Länge entsteht. Der Spitzendurchmesser ist $< 0,5 \text{ }\mu$. Da im Inneren der Glasrohlinge ein Glasfilament verläuft, füllen sich diese Elektroden aufgrund von Kapillarkräften selbständig nach Einsetzen in 3-molare KCL und sind in 30 Minuten einsatzfertig.

Die Mikroglaselektroden sind über unpolarisierbare AgCl-Ag-Elektroden direkt mit den Potentialfolgern verbunden (W-P Instruments Inc.) Die Potentialfolger besitzen einen Eingangswiderstand von $10^{12} \text{ }\Omega$, eine Eingangskapazität von 0,7 pF und einen Verstärkungsfaktor von -1. Mit ihrem freien Ende sind sie direkt an den Mikromanipulatoren befestigt (Leitz). Die aufgenommenen Meßsignale werden in einem Differenzverstärker subtrahiert, was eine weitgehende Unterdrückung von Störsignalen gewährleistet.

Die Potentiale werden auf einem Kathodenstrahloszillograph (Tektronix 5103N) mit 2 voneinander unabhängigen Zeitbasen dargestellt. Die Registrierung erfolgt photographisch vom Schirm des Oszillographen mittels einer Polaroidkamera (Tektronix C-5) und kontinuierlich über einen EKG-Tintenschreiber (Siemens Elema). Zur Erfassung der maximalen Depolarisationsgeschwindigkeit der Zelle wird das Aktionspotential in einem Operationsverstärker nach der Zeit differenziert und die Depolarisationsphase in dieser Form über die zweite Zeitbasis des Oszillographen dargestellt. Die elektrische Stimulation des Präparats erfolgt extrazellulär über eine bipolare Silberdrahtelektrode (Drahtdurchmesser 0,2 mm) mit Reizen von eineinhalbfacher Schwellenreizstromstärke und 2 ms Dauer. Das Reizintervall kann in 1-Millisekundenschritten von 200 bis 2999 ms variiert werden. Es besteht die Möglichkeit, bis zu 2 vorzeitige Impulse anzukoppeln.

4.1.3 VERSORGUNGSANLAGE

Die Versorgungsanlage des Präparats besteht aus der Inkubationskammer, 3 Vorratsgefäßen mit KREBS-RINGER-Lösungen unterschiedlicher Zusammensetzung und einem zuführenden Schlauchsystem mit Temperaturregulierung (Abb. 24).

Die Inkubationskammer (Größe 10 x 10 x 30 mm) ist in eine Plexiglasplatte eingefräßt, die von thermostatisch temperiertem Wasser

durchströmt wird, um die Temperatur in der Meßkammer bei $37^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ zu stabilisieren. Die der Meßkammer zugeführte KREBS-RINGER-Lösung wird kurz vor Eintritt in die Kammer über einen gläsernen Wärmeaustauscher ebenfalls auf $37^{\circ} \text{C} \pm 0,1^{\circ}$ temperiert. Die Temperatur in der Inkubationskammer wird kontinuierlich mit einer Miniatur-Thermomeßsonde kontrolliert.

Der Boden der Kammer ist mit einer Kunststoffmembran ausgelegt, auf der der Papillarmuskel mit feinen Stahlnadeln fixiert wird. Zur Einhaltung eines konstanten Lösungsspiegels in der Kammer wird die überschüssige Lösung mit einer in definierter Höhe angebrachten Kanüle durch den Unterdruck einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Die abgesaugte Ringerlösung kommt nicht wieder zum Einsatz und wird verworfen.

Eine Überdruckanlage versorgt die Meßkammer mit KREBS-RINGER-Lösung. Die Ringerlösung wird in 3 eisgekühlten Vorratsgefäßen (Inhalt je 2 Liter) über feinporige Fritten mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2 bzw. N_2/CO_2) begast. Mit regelbaren Ventilen wird der Druck in den Gefäßen auf 1,5 bar eingestellt. Durch den Überdruck kann auf eine Schlauchpumpe zur Förderung der Inkubationslösung in die Meßkammer verzichtet werden. Die Flußmenge vom Vorratsgefäß zur Kammer wird mit einer Schlauchklemme eingestellt und mit einem Tropfenzähler gemessen. Die übliche Flußgeschwindigkeit beträgt 4 Tropfen pro Sekunde, was einem stündlichen Verbrauch von 720 ml Ringerlösung entspricht. Der mit dieser Anordnung in der Inkubationskammer bei Carbogendurchströmung erzielte Sauerstoff-

partialdruck liegt bei 700 ± 30 Torr. Der O_2 - und CO_2 -Partialdruck sowie der pH-Wert in der Inkubationskammer wird während des Versuchs alle 30 Minuten mit einem Blutgasanalysator kontrolliert.

Nach einer Gleichung von HILL (1928) reicht ein O_2 -Partialdruck von 510 mmHg aus, um einen zylindrischen Muskel von 0,5 mm Radius durch Diffusion mit Sauerstoff zu versorgen (57):

Gleichung von HILL:

$$\frac{r_o}{a} = 4k \cdot y_o$$

k = Sauerstoffdiffusionskonstante im Gewebe

$$(k = 1,7 \cdot 10^{-5} \text{ min}^{-1})$$

y_o = Sauerstoffpartialdruck an der Grenzfläche Muskel / Lösung

a = Sauerstoffverbrauch des Gewebes pro Zeiteinheit

$$(a = 1,83 \cdot 10^{-2} \text{ ml } O_2 \text{ Aufnahme/cm}^3 \text{ Gewebe/min})$$

Da der Papillarmuskel stets einen kleineren Durchmesser als 1,2 mm aufweist, kann eine ausreichende Sauerstoffversorgung angenommen werden.

Die Versorgungsanlage für die ischämisch geschädigten Präparate unterscheidet sich nur durch die Verwendung eines Gasgemischs

aus 90 % N_2 und 10 % CO_2 anstelle des Carbogens. Der in der Inkubationskammer gemessene O_2 Partialdruck beträgt unter diesen Bedingungen 40 - 80 mmHg, der CO_2 Partialdruck 60 - 100 mmHg. Der pH-Wert sinkt durch den höheren CO_2 Anteil auf $7,0 \pm 0,1$. Als Inkubationsmedium für die normalen Präparate dient modifizierte KREBS-RINGER-Lösung folgender Zusammensetzung (Konzentrationen in mM): Na 145; K 4,7; Ca 2,0; Mg 1,6; HCO_3^- 20; Phosphat 1,2; Glucose 5,0. Für die ischämisch geschädigten Präparate wird sie folgendermaßen verändert: Die Kaliumkonzentration variiert je nach Fragestellung zwischen 6,7 und 11,7 mM und die Lösung ist glucosefrei.

Die Konzentrationen der Na-, K- und Ca- Ionen werden flammenphotometrisch kontrolliert.

4.1.4 VERSUCHSABLAUF

Der Papillarmuskel wird in die mit Ringerlösung perfundierte Inkubationskammer überführt und unter Sicht eines Stereomikroskops mit feinen Stahlnadeln fixiert. Dabei wird darauf geachtet, daß weder der Papillarmuskel noch die angrenzenden Purkinjefasern gedehnt werden, da dies eine Veränderung der elektrophysiologischen Eigenschaften zur Folge hat. Der Purkinjefaden wird nicht fixiert und schwimmt mit seinem Ende frei in der Lösung. Nach Platzierung der extrazellulären Reizelektrode wird mit der intra-

zellulären Ableitung begonnen. Der Purkinjefaden wird dabei an seiner Eintrittsstelle in den Papillarmuskel abgeleitet. Es wird angestrebt, von einer sog. "führenden" Zelle (Schrittmacherzelle) abzuleiten, d. h. von einer Zelle, die einen kontinuierlichen Übergang von Phase 4 zur Phase 0 des Aktionspotentials aufweist. In der Regel ist eine stabile Ableitung nach 20 Minuten gelungen. Es folgt eine 60 Minuten lange Äquilibrierungszeit, in der die Spontanfrequenz und das maximale diastolische Potential aufgezeichnet werden. Sind die elektrophysiologischen Parameter und die intrazelluläre Ableitung stabil, wird die Meßkammer mit Ringerlösung perfundiert, in der die zu untersuchenden Wirkstoffe gelöst sind (Lidocain 5 ug/ml, Diltiazem 3 ug/ml, Verapamil 1 ug/ml, 4-Aminopyridin 300 ug/ml). Auf die Meßperiode mit Wirkstoffzusatz folgt eine Auswaschperiode.

Bei Untersuchungen ohne Wirkstoffzugabe schließen sich an die Äquilibrierungszeit Untersuchungen zur Genese von Nachpotentialen, getriggerte Aktivität und Potentialoszillationen sowie Untersuchungen mit modifizierten Ringerlösungen an (z. B. verschiedene Kaliumkonzentrationen).

4.2 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 25 bis 45 und in den Tabellen IV bis XIII dargestellt.

4.2.1 DIE REIZBILDUNG DER PURKINJEFASER UNTER DEM EINFLUSS DER ISCHÄMIE.

Um Vergleichswerte für die elektrophysiologischen Parameter ischämisch geschädigter Purkinjefasern zu ermitteln, wurden 10 Präparate ungeschädigter Purkinjefasern in normaler Krebs-Ringer-Lösung inkubiert. Diese Präparate waren nach der Äquilibrierungszeit nicht spontan aktiv. Der Ringer-Lösung wurde deshalb 0,1 µg/ml Epinephrin zugesetzt. Es ergaben sich folgende Durchschnittswerte (siehe Tabelle IV):

Spontanfrequenz: $45 \pm 8.4/\text{min}$

Maximales diastolisches Potential MDP: $89.5 \pm 1.1 \text{ mV}$

Overshoot: $40.2 \pm 0.6 \text{ mV}$

Eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration von 4.7 auf 8.7 mM führte in allen Präparaten zu einer kontinuierlichen Abnahme der Reizbildungsfrequenz. Nach 4 bis 9 Minuten sistierte die spontane Reizbildung völlig. Das Ruhemembranpotential nahm um 10 mV ab. Kurz vor Sistieren der Reizbildung stellten sich träge, periodische Schwankungen des Ruhemembranpotentials ein (sie-

he Abb. 19).

Durch hochfrequente Stimulation kam es zu einer ausgeprägten Verlangsamung der Spontanfrequenz (Overdrive Suppression): Auf Stimulation über 30 Sekunden mit einer Zykluslänge von 300 ms folgte eine Supprimierung der Spontanfrequenz, die allmählich wieder zu ihrem Ausgangswert zurückkehrte. Das maximale diastolische Potential nahm während Overdrive Suppression zu (Abb. 25).

Differentielle Meßwerte zeigten ischämiegeschädigte Purkinjefasern, die in ischämischer Ringerlösung inkubiert wurden (n = 10). Der Inkubationslösung war kein Epinephrin zugesetzt (siehe Tabelle V).

1 Stunde nach Inkubation wurden folgende Werte gemessen:

Spontanfrequenz: $82.3 \pm 15.2/\text{min}$

Maximales diastolisches Potential: $82.6 \pm 2.6 \text{ mV}$

Overshoot: $31.3 \pm 5.3 \text{ mV}$

Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration bewirkte zunächst eine konstante Zunahme der Depolarisationsfrequenz. Das Frequenzmaximum war bei einer Kaliumkonzentration von 8.7 mM erreicht.

15 Minuten nach Erhöhung der Kaliumkonzentration auf 8.7 mM ergaben sich folgende Werte:

Spontanfrequenz: $192.8 \pm 33.0/\text{min}$

Maximales diastolisches Potential: $62.7 \pm 5.6 \text{ mV}$

Overshoot: $11.8 \pm 3.0 \text{ mV}$

TABELLE IV

Reizbildung in normalen Purkinjefasern.
(Epinephrin 0.1ug/ml)

	Kaliumkonzentration K^+ 4.7mM			K^+ 8.7mM
	Frequenz (min^{-1})	MDP (mV)	Overshoot (mV)	Frequenz (min^{-1})
1	58	-88	+40	0
2	42	-89	+40	0
3	46	-89	+39	0
4	59	-88	+40	0
5	42	-90	+40	0
6	47	-90	+41	0
7	44	-90	+41	0
8	35	-91	+41	0
9	34	-91	+40	0
10	40	-89	+40	0
	44.7 ± 8.4	89.5 ± 1.1	40.2 ± 0.6	0

MDP: Maximales diastolisches Potential

TABELLE V

Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern
(inkubiert in "ischämischer" Ringerlösung).

	Frequenz (min^{-1})		MDP (mV)		Overshoot (mV)	
	K ⁺ 4.7mM	8.7mM	4.7mM	8.7mM	4.7mM	8.7mM
1	90	190	-82	-66	+34	+16
2	63	198	-85	-61	+35	+ 9
3	65	160	-85	-66	+34	+14
4	111	150	-77	-59	+18	+ 7
5	85	177	-80	-64	+30	+11
6	80	263	-82	-60	+28	+ 9
7	97	229	-83	-63	+31	+12
8	77	176	-85	-65	+36	+16
9	67	186	-83	-62	+34	+12
10	88	199	-84	-61	+33	+12

Mittlere Frequenz: K⁺ 4.7mM: $82.3 \pm 15.2 \text{ min}^{-1}$
K⁺ 8.7mM: $192.8 \pm 33.0 \text{ min}^{-1}$

Mittleres MDP: K⁺ 4.7mM: $82.6 \pm 2.6 \text{ mV}$
K⁺ 8.7mM: $62.7 \pm 2.5 \text{ mV}$

Mittlerer Overshoot: K⁺ 4.7mM: $31.3 \pm 5.3 \text{ mV}$
K⁺ 8.7mM: $11.8 \pm 3.0 \text{ mV}$

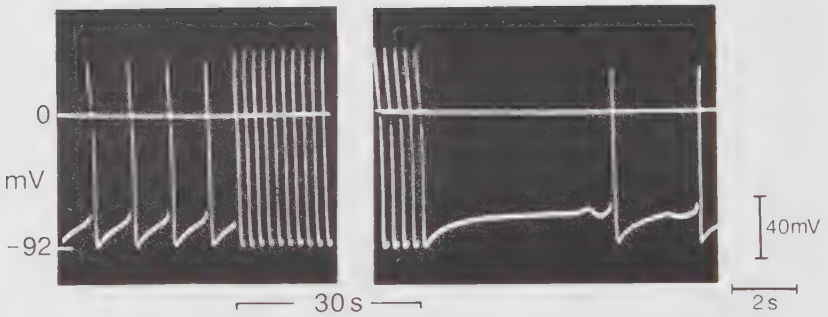


Abb. 25

Overdrive Suppression

Purkinjefaser des Meerschweinchenherzens (0.1 $\mu\text{g/ml}$ Epinephrin). Die Spontanaktivität (Frequenz 50/min) wird durch 30 Sekunden Stimulation mit einer Frequenz von 200/min ausgeprägt verlangsamt. Die Zelle hyperpolarisiert während der Stimulation um 2 mV.

Die Aktionspotentiale sind durch langsame maximale Anstiegs-
geschwindigkeiten gekennzeichnet (5 - 30 V/s), wie sie für Slow
Response Aktionspotentiale typisch sind (Abb. 26). Weitere Er-
höhung der Kaliumkonzentration verursachte einen Frequenzabfall.
Bei $K^+ = 9.7$ mM fielen einzelne Aktionspotentiale aus. An ihre
Stelle traten unterschwellige Membranoszillationen. Mit Erhöhung
auf $K^+ = 10.7$ mM nahmen die Oszillationen an Anzahl und Frequenz
zu. Die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials wurde
seltener erreicht. Bei $K^+ = 11.7$ mM war die spontane Reizbildung
völlig unterdrückt (Abb. 27). Die Purkinjefasern waren weiterhin
stimulierbar. Dem letzten spontanen Aktionspotential folgte eine
Serie von 5 bis 20 Membranoszillationen.

Erniedrigung der Kaliumkonzentration auf 8.7 mM führte zum spon-
tanen Auftreten von Potentialoszillationen mit zunehmender Ampli-
tude. Schließlich wurde die Schwelle für den depolarisierenden
Einstrom erreicht und hochfrequente Reizbildung setzte ein
(Abb. 28).

In der Übergangsphase zwischen $K^+_e = 11.7$ und $K^+_e = 8.7$ mM war
es möglich, mit geeigneten Einzelstimuli oder gekoppelten Stimuli
hochfrequente Reizbildung zu triggern und zu terminieren (Abb. 29).
Bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration zwischen 7.7 und
8.7 mM resultierte nach hochfrequenter Stimulation keine Verlang-
samung der Reizbildung. Es kam während der Stimulation zu keiner
Hyperpolarisation der Membran. Bei 2 Präparaten nahm das maximale

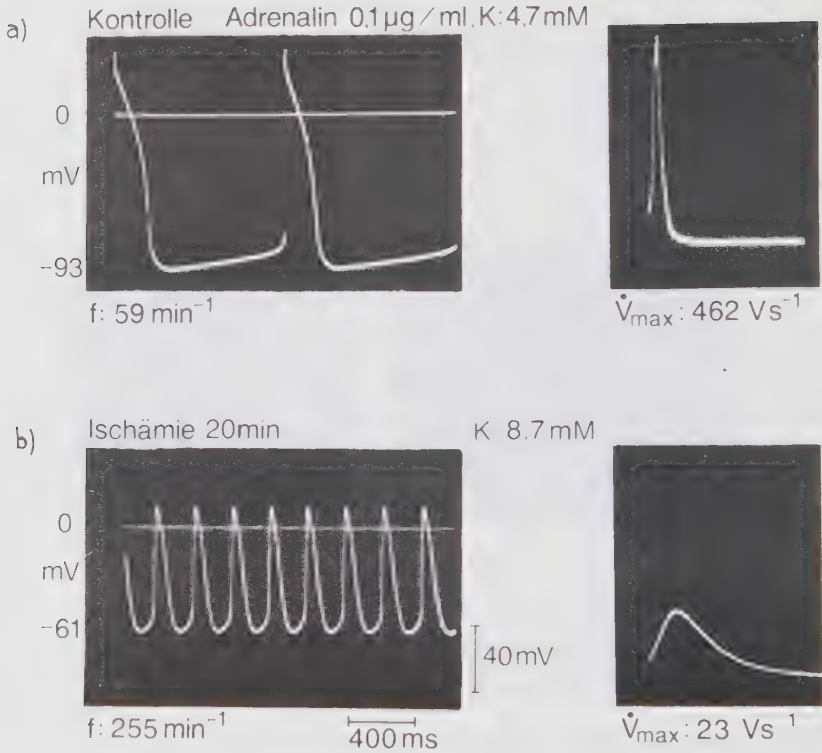
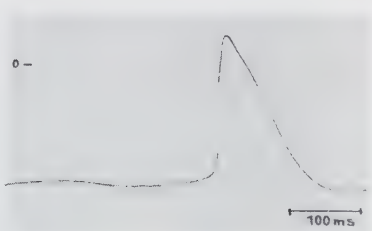
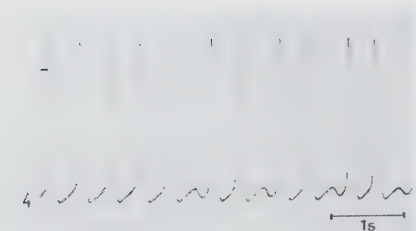
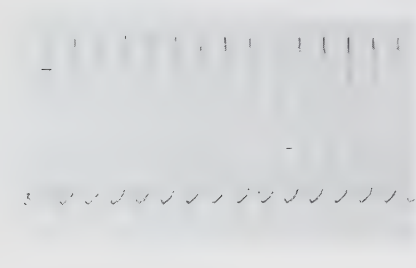
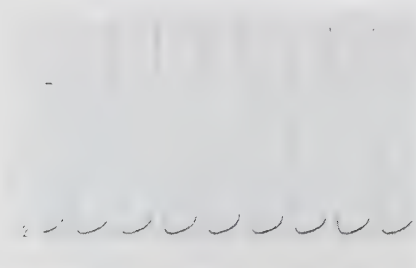
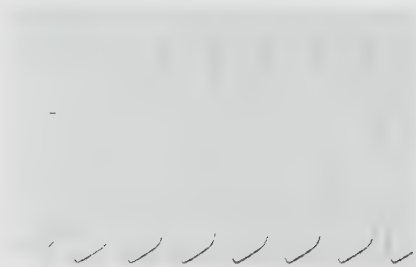


Abb. 26

Reizbildung in normalen und ischämiegeschädigten Purkinjefasern.

a) Normale Purkinjefaser (K^+ 4.7 mM , $0.1 \mu\text{g/ml}$ Epinephrin): Die Frequenz beträgt $59/\text{min}$, die maximale Anstiegsgeschwindigkeit 450 V/s .

b) Ischämiegeschädigte Purkinjefaser (K^+ 8.7 mM): Die Frequenz beträgt $255/\text{min}$, die maximale Anstiegsgeschwindigkeit 20 V/s .



1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000

1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000

1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000

1s

1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000

100 ms 15 pV

Abb. 27

Wirkung verschiedener Kaliumkonzentrationen auf die Reizbildung ischämiegeschädigter Purkinjefasern.

- 1: K^+ 4.7 mM; MDP -80 mV, Spontanfrequenz 86/min.
- 2: K^+ 6.7 mM; MDP -76 mV, Spontanfrequenz 100/min.
- 3: K^+ 8.7 mM; MDP -64 mV, Spontanfrequenz 174/min.

- 4 bis 10: Kaliumerhöhung auf 11.7 mM.
- 4: Nach 2min K^+ 11.7 mM: MDP -60 mV, Frequenz 130/min.
Einzelne Aktionspotentiale fallen aus. An ihrer Stelle werden unterschwellige späte Nachpotentiale registriert.
- 5: 2.5min K^+ 11.7 mM: MDP -59 mV, Frequenz 106/min.
Jedem 2. Aktionspotential folgt ein spätes Nachpotential.
- 6: 2.7min K^+ 11.7 mM: MDP -58 mV, Frequenz 104/min.
Die Nachpotentiale nehmen an Amplitude ab.
- 7: 3.5min K^+ 11.7 mM: MDP -58 mV, Frequenz 77/min. Nur noch jedes 3. Nachpotential erreicht die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials.
- 8: 4.2min K^+ 11.7 mM: MDP -57 mV, Spontanfrequenz 60/min.
- 9: 4.5min K^+ 11.7 mM: MDP -57 mV, Spontanfrequenz 49/min.
- 10: 5.5min K^+ 11.7 mM: MDP -56 mV, Sistieren der Aktivität. Das Letzte Aktionspotential wird von einer Serie von Membranoszillationen gefolgt. RMP -52 mV.

Bei einer Kaliumkonzentration von 8.7 mM wurde die maximale Frequenz der Reizbildung erreicht.

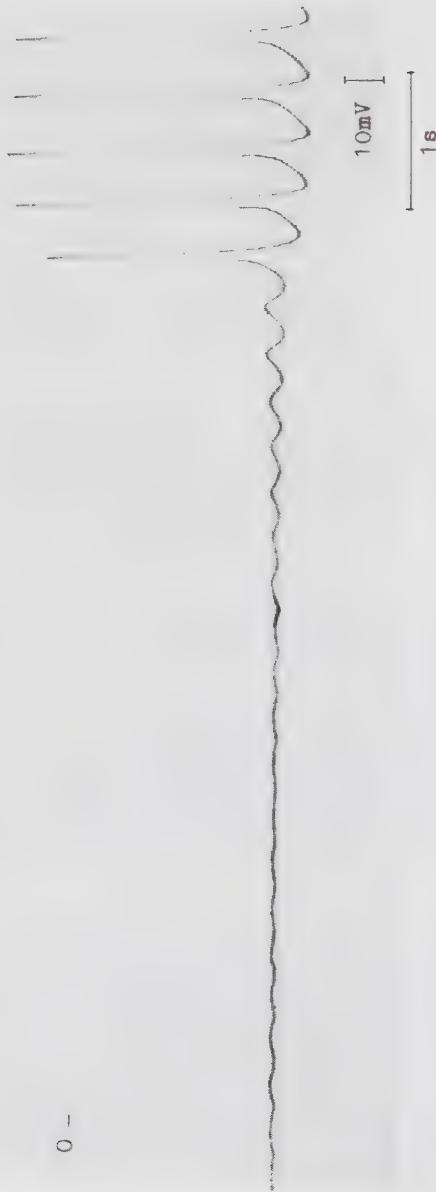


Abb. 28

Erniedrigung der Kaliumkonzentration von 11.7 auf 8.7 mM. Es treten spontan oszillierende Membranpotentiale auf, die zu anhaltender Aktivität führen.

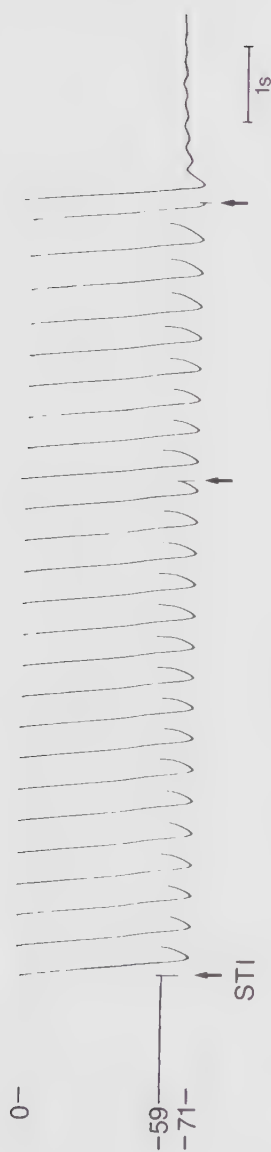


Abb. 29

Initiierung und Terminierung abnormer Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern durch Einzelstimuli. Übergangsphase von K^+ 11.7 mM auf K^+ 8.7 mM. Der Impuls, der die Aktivität beendet, fällt zum Zeitpunkt des maximalen diastolischen Potentials ein.

diastolische Potential während der Stimulation ab (Abb. 30). Dies führte zu einem Anstieg der Frequenz über die Stimulationsfrequenz hinaus.

Die beschriebene charakteristische hochfrequente Reizbildung bestand sofort nach Inkubation der Präparate in ischämischer Lösung und war bei $K^+ = 8.7$ mM über mindestens 2 Stunden stabil. Unmittelbar nach Inkubation und nach sehr langer Inkubation unter hypoxischen Bedingungen (über 4 Stunden) bei $K^+ = 4.7$ mM konnten auch frühe Nachpotentiale beobachtet werden (vgl. Abb. 4).

Wurden ungeschädigte Purkinjefasern ($n = 2$) in ischämischer Ringerlösung ($K^+ = 8.7$ mM) inkubiert, waren sie nicht spontan aktiv. Bei Inkubation von ischämisch geschädigten Purkinjefasern in normaler Ringerlösung ($K^+ 4.7$ mM, $n = 2$) war hochfrequente Reizbildung bei niedrigem Membranpotential zu beobachten (Dauer 4 bis 7 Minuten). Anschließend sank das maximale diastolische Potential auf Werte zwischen -85 und -90 mV und die Frequenz auf Werte unter 40/min.

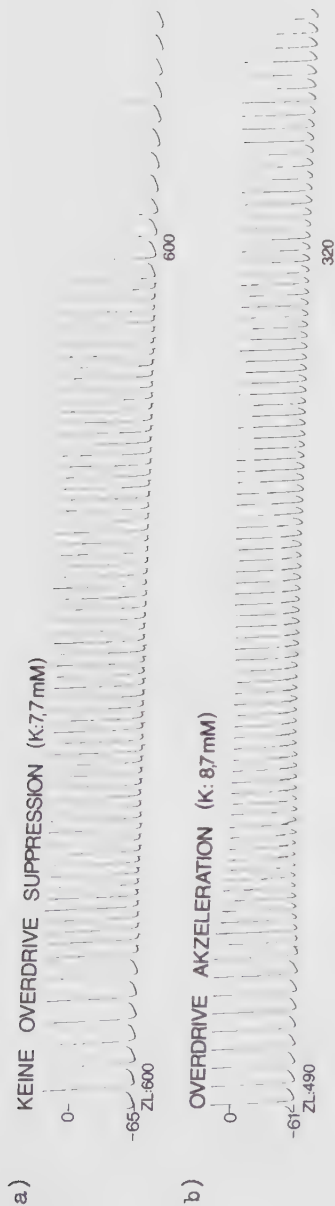


Abb. 30

Ineffektive Overdrive Suppression bei ischämieschädigten Purkinjefasern.

- a) K^+ 7.7 mM, Frequenz 100/min. Bei Stimulation über 20 Sekunden mit einer Frequenz von 200/min tritt keine Verlangsamung der Spontanfrequenz ein.
- b) K^+ 8.7 mM, Frequenz 123/min. Bei Stimulation nimmt die Spontanfrequenz vorübergehend über die Stimulationsfrequenz hinaus zu. Am Ende der Stimulation beträgt sie 188/min.

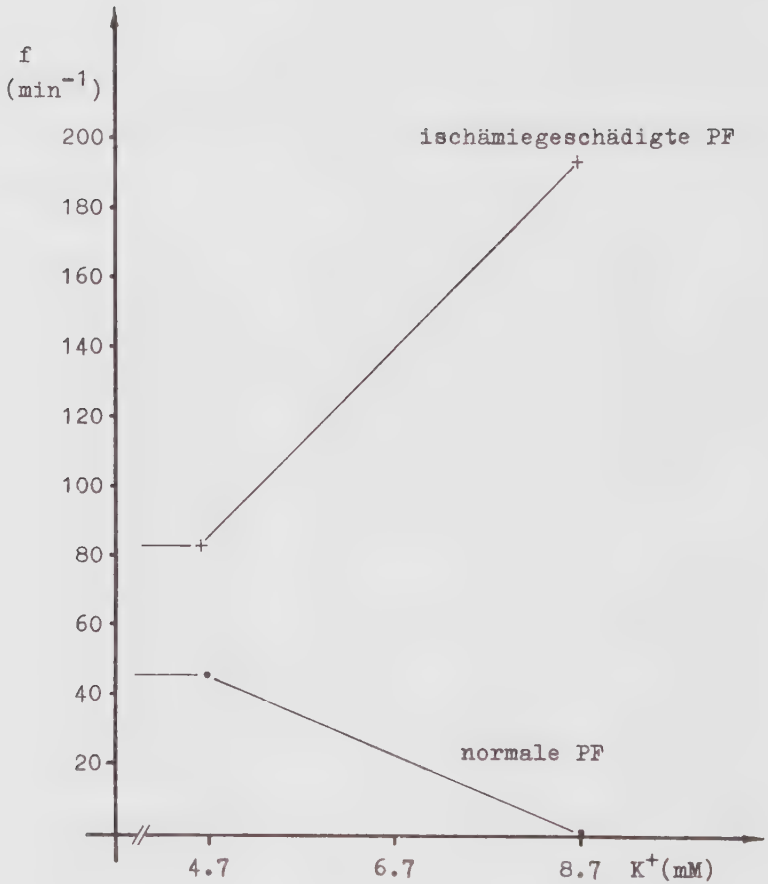


Abb. 31

Wirkung verschiedener Kaliumkonzentrationen auf Reizbildung in normalen und ischämiegeschädigten Purkinjefasern (PF).

- Normale Purkinjefasern, inkubiert in oxygenierte KREBS-RINGER-Lösung
- + Ischämiegeschädigte Purkinjefasern, unter Hypoxie in "ischämischer" Ringerlösung inkubiert

ZUSAMMENFASSUNG:

Ischämiegeschädigte Purkinjefasern entwickeln in "ischämischer" Ringerlösung hochfrequente abnorme Aktivität. Bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 8.7 mM ist die Frequenz maximal und mindestens 2 Stunden stabil. Die Eigenschaften dieser Reizbildung unterscheiden sich von der Reizbildung in normalen Purkinjefasern.

Um diese Reizbildung näher zu charakterisieren, wurden dem Inkubationsmedium verschiedene pharmakologische Wirkstoffe zugesetzt. Alle Untersuchungen an ischämiegeschädigten Purkinjefasern wurden, soweit nicht anders angegeben, bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 8.7 mM durchgeführt. Dem Inkubationsmedium für normale Purkinjefasern war zur Anregung der Spontanaktivität 0.1 µg/ml Epinephrin zugesetzt.

4.2.2 DIE REIZBILDUNG DER ISCHÄMISCH GESCHÄDIGTEN PURKINJEFASER UNTER DEM EINFLUSS VON DILTIAZEM, VERAPAMIL, LIDOCAIN UND 4-AMINOPYRIDIN

4.2.2.1 DILTIAZEM

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 32 - 33 sowie in den Tabellen VI und VII dargestellt.

Diltiazem wird als Calciumantagonist hoher Spezifität den Antiarrhythmika der Gruppe IV (nach VAUGHAM-WILLIAMS) zugeordnet. Seine Wirkung besteht in einer Hemmung des transmembranären Calciumeinstroms durch den sog. "slow channel" (12, 78). Der schnelle Natriumeinstrom sowie der Magnesiuminflux bleiben unbeeinflusst. Dies führt im Tierexperiment bei entsprechender Dosierung zur elektromechanischen Entkoppelung, d. h. zur Blockierung der mechanischen Spannungsentwicklung der Myofibrille, während das Aktionspotential als Repräsentant des Erregungsprozesses wenig beeinflusst wird (40, 45, 57, 110). Aus diesem zentralen Wirkmechanismus leitet sich der therapeutische Einsatz von Diltiazem als antianginöses, antiarrhythmisches und antihypertensives Pharmakon ab.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Wirkung von Diltiazem

(Konzentration 3 $\mu\text{g/ml}$) auf normale und abnorme Reizbildung in Purkinjefasern studiert.

4.2.2.1.1 WIRKUNG VON DILTIAZEM AUF SPONTANE REIZBILDUNG IN NORMALEN PURKINJEFASERN ($n = 5$)

Diltiazem hatte in der verwendeten Konzentration keinen signifikanten Einfluß auf die Reizbildungsfrequenz in normalen Purkinjefasern. Das Plateau der Aktionspotentiale wurde zu negativeren Werten verschoben, die Dauer der Aktionspotentiale jedoch nicht verkürzt (Abb. 32).

4.2.2.1.2 WIRKUNG VON DILTIAZEM AUF ABNORME REIZBILDUNG IN ISCHÄMIEGESCHÄDIGTEN PURKINJEFASERN ($n = 5$)

Unter der Einwirkung von Diltiazem kommt es zu einer vorübergehenden Zunahme der Reizbildungsfrequenz bei gleichzeitiger kontinuierlicher Abnahme der Amplitude der Aktionspotentiale bis auf 0 mV. Nach einer Einwirkdauer von 10.2 ± 2.0 Minuten sistiert die Reizbildung, anschließend nimmt die Amplitude der Oszillationen bis auf 0 mV ab. Während der Einwirkdauer depolarisieren die Zellen um 2 bis 5 mV (Abb. 33).

In der Auswaschperiode treten nach 15 bis 25 Minuten Oszillationen zunehmender Amplitude auf. Sie erreichten nach 20 bis 30 Sekunden die Schwelle zur Auslösung von Aktionspotentialen.

WIRKUNG VON DILTIAZEM ($3\mu\text{g/ml}$) AUF REIZBILDUNG IN
NORMALEN PURKINJEFASERN

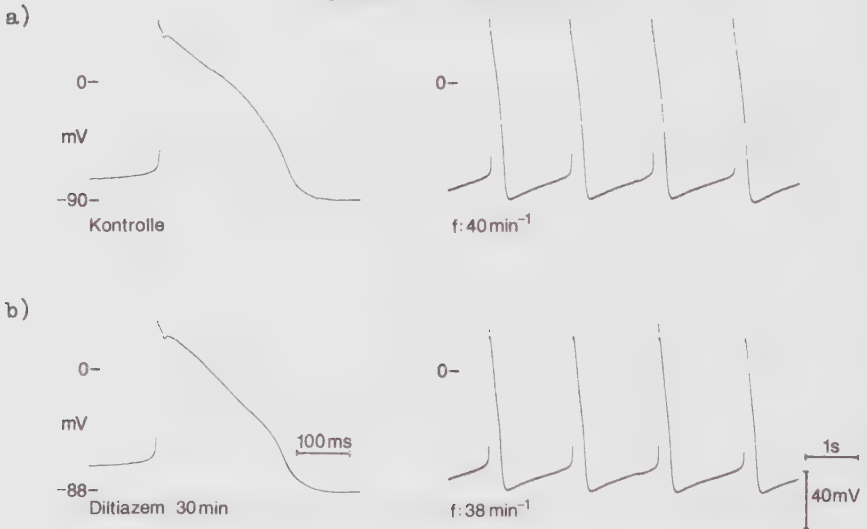


Abb. 32

Wirkung von Diltiazem ($3\text{ }\mu\text{g/ml}$) auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern (K^+ 4.7 mM , $0.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ Epinephrin).

a) Kontrolle

b) 30min nach Diltiazemzugabe. Die Reizbildungsfrequenz wird nicht wesentlich beeinflusst. Es kommt zu einer Plateauabflachung des Aktionspotentials.

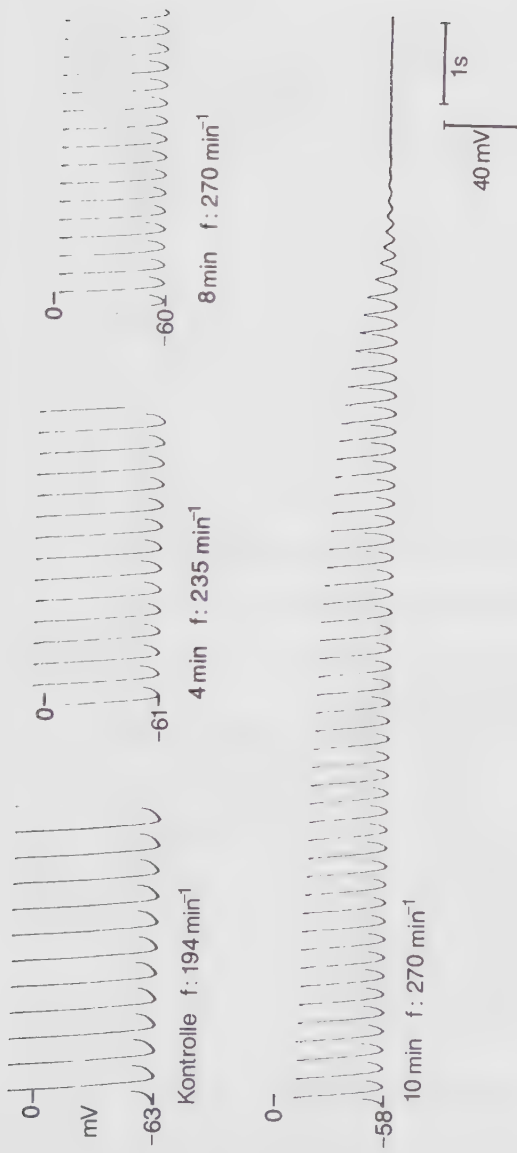


Abb. 33

Wirkung von Diltiazem (3 ug/ml) auf abnorme Reizbildung in ischämieschädigten Purkinjefasern (K^+ 8.7 mM). Es tritt eine Frequenzsteigerung ein, bevor die Aktivität unter kontinuierlicher Abnahme der Aktionspotentialamplituden sistiert.

TABELLE VI

Wirkung von Diltiazem (3 μ g/ml) auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern.

	Kontrolle		Diltiazem (30min)	
	Frequ.(min ⁻¹)	MDP (mV)	Frequ.(min ⁻¹)	MDP (mV)
1	40	-90	38	-90
2	47	-88	45	-89
3	36	-89	38	-90
4	52	-90	57	-89
5	49	-89	45	-88
	44.8 $\pm$ 6.6	-89.2 $\pm$ 0.8	44.6 $\pm$ 7.8	-89.2 $\pm$ 0.8

TABELLE VII

Wirkung von Diltiazem (3 μ g/ml) auf Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern (K⁺ 8.7mM).

Kontrolle			Diltiazem				
Frequ. (min ⁻¹)	MDP (mV)	Frequenz (min ⁻¹)					t _{sist.}
		4min	6min	8min	10min		
1	194	-63	235	247	270	270	10.2min
2	227	-61	250	233	230	231	13.2min
3	241	-60	249	262	260	248	11.0min
4	208	-61	218	218	220	-	8.5min
5	212	-60	237	248	231	-	8.2min
	216.4 ± 18.1	-61.0 ± 1.2	237.8 ±13.0	241.6 ±16.7	242.2 ±21.6		

Die Reizbildung sistierte nach durchschnittlich 10.2 $\pm$ 2.0 Minuten (t_{sist.}). Die Zellen depolarisier-
ten während der Einwirkzeit um durchschnittlich 2.4mV.

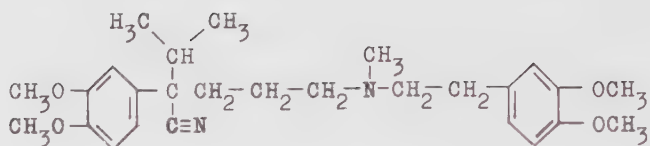
Zusammenfassung: Diltiazem führt zur Unterdrückung der abnormen Reizbildung durch Suppression der Slow-Response-Aktionspotentiale. Die Reizbildungsfrequenz nimmt vorübergehend zu.

4.2.2.2 VERAPAMIL

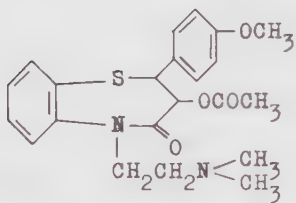
Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 35 - 37 sowie in den Tabellen VIII und IX dargestellt.

Verapamil gilt als klassischer Kalziumantagonist (12,57). Es reduziert den langsamen Kalziumeinstrom durch den sog. "slow channel" (22, 25, 26, 75, 109). Es wirkt negativ chronotrop auf die Schrittmacherzentren in Sinus- und Atrioventrikularknoten und verzögert die atrioventrikuläre Überleitung (78, 113, 127). Therapeutisch wird es bei supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien eingesetzt (41, 112). Chemisch ist es mit der Substanz D 600 eng verwandt, die ebenfalls kalziumantagonistische Wirkung hoher Spezifität verkörpert (Abb. 34).

In der vorliegenden Untersuchung wurde Verapamil in einer Konzentration von 1 µg/ml verwendet. Seine Wirkung wurde auf normale und abnorme Reizbildung in Purkinjefasern untersucht.



Verapamil



Diltiazem

Abb. 34

Strukturformeln von Verapamil und Diltiazem

4.2.2.2.1 WIRKUNG VON VERAPAMIL AUF SPONTANE REIZBILDUNG IN NORMALEN PURKINJEFASERN (n = 5).

Verapamil hatte in der verwendeten Konzentration keinen signifikanten Einfluß auf die Reizbildungsfrequenz in normalen Purkinjefasern. Das Aktionspotential wurde in typischer Weise verändert: Die Phase 2 ist zu negativeren Werten verschoben (Abb.35). Die Wirkung ist mit der von Diltiazem vergleichbar.

4.2.2.2.2 WIRKUNG VON VERAPAMIL AUF ABNORME REIZBILDUNG IN ISCHÄMIEGESCHÄDIGTEN PURKINJEFASERN (n = 5).

Die Wirkungsweise von Verapamil ist der von Diltiazem ähnlich. Es kommt ebenfalls zu einer kontinuierlichen Abnahme der Aktionspotentialamplitude bis auf 0 mV (Abb. 36). Eine vorübergehende Frequenzzunahme wie bei Diltiazem wurde nur vereinzelt beobachtet. Nach Verschwinden der Aktionspotentiale dauerten die Membranoszillationen einige Sekunden an. Während der Einwirkung von Verapamil depolarisierten die Zellen um 4 mV.

War die spontane Aktivität zum Erliegen gekommen, konnte unter fortbestehender Einwirkung von Verapamil keine Aktivität getriggert werden. Nach einer Auswaschzeit von 40 bis 60 Minuten entwickelte sich spontane Aktivität, der eine Serie von unter-schwelligem Membranoszillationen vorausging.

WIRKUNG VON VERAPAMIL (1 μ g/ml) AUF REIZBILDUNG IN
NORMALEN PURKINJEFASERN

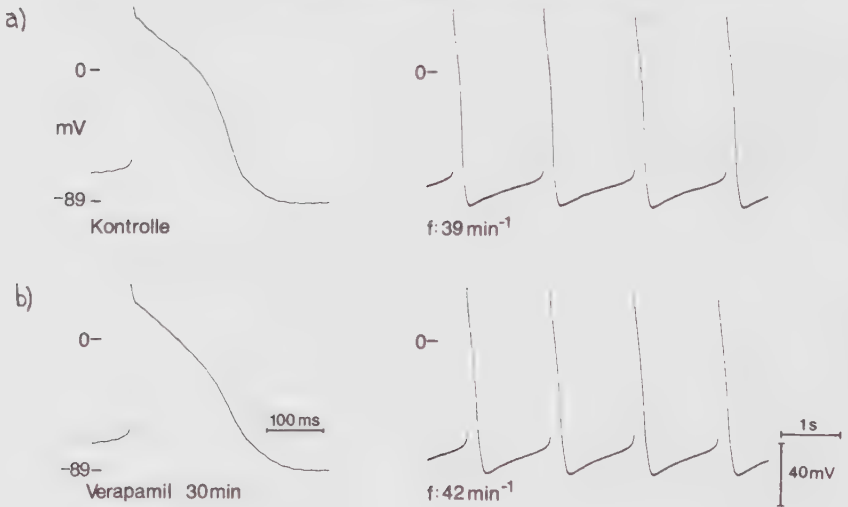


Abb. 35

Wirkung von Verapamil (1 μ g/ml) auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern (K^+ 4.7 mM, 0.1 μ g/ml Epinephrin).

a) Kontrolle

b) 30 Minuten nach Verapamilzugabe. Die Reizbildungsfrequenz wird nicht beeinflusst. Wie bei Diltiazem kommt es zu einer Verschiebung des Plateaus zu negativeren Werten.

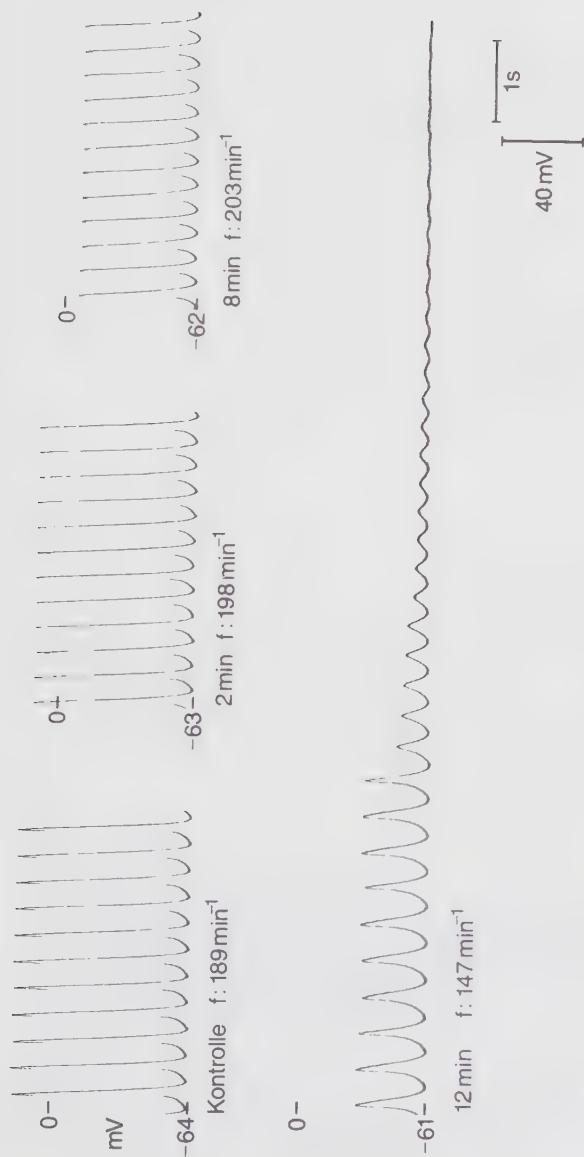


Abb. 36

Wirkung von Verapamil (1 $\mu\text{g/ml}$) auf Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern (K^+ 8.7 mM). Wie bei Diltiazem nimmt die Amplitude der Aktionspotentiale kontinuierlich ab, bis die Aktivität sistiert.

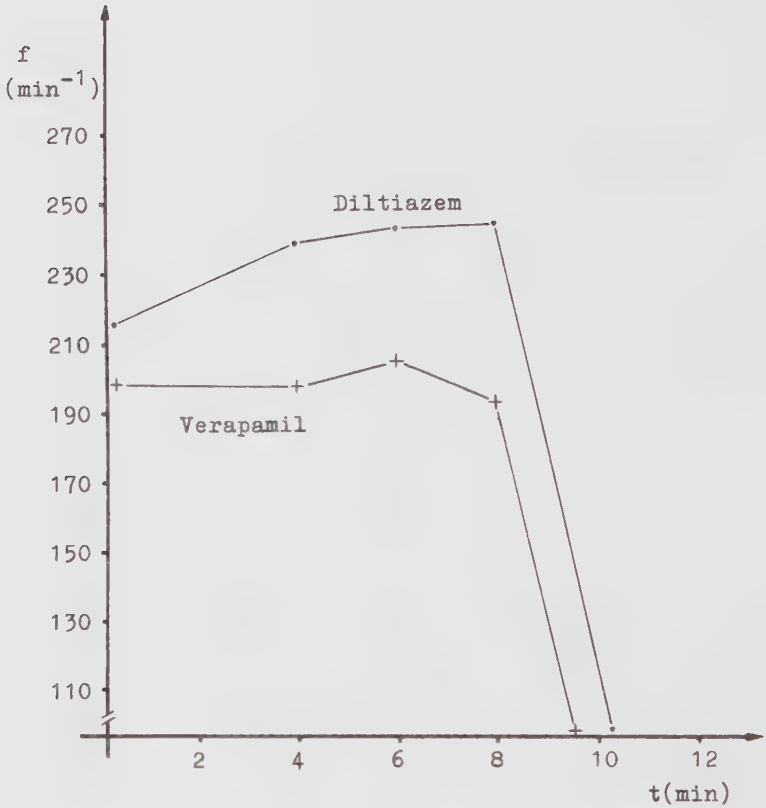


Abb. 37

Einfluß von Diltiazem und Verapamil auf abnorme Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern. Die Reizbildungsfrequenz in normalen Purkinjefasern wurde von beiden Substanzen nicht beeinflusst.

TABELLE VIII

Wirkung von Verapamil (1 μ g/ml) auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern.

	Kontrolle		Verapamil (30min)	
	Frequ.(min ⁻¹)	MDP (mV)	Frequ.(min ⁻¹)	MDP (mV)
1	72	-89	61	-90
2	39	-89	42	-89
3	60	-91	57	-90
4	47	-89	45	-90
5	42	-90	39	-90
	52.0 $\pm$ 13.8	-89.6 $\pm$ 0.9	48.8 $\pm$ 9.7	-89.8 $\pm$ 0.5

TABELLE IX

Wirkung von Verapamil (1 μ g/ml) auf Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern (K⁺ 8.7mM).

	Kontrolle		Diltiazem				
	Frequ. (min ⁻¹)	MDP (mV)	Frequenz (min ⁻¹)				t _{sist.}
			4min	6min	8min	10min	
1	193	-65	199	178	167	159	12.0min
2	124	-66	154	171	175	166	12.2min
3	179	-64	175	218	295	-	8.1min
4	208	-63	166	157	133	-	9.0min
5	281	-61	289	298	-	-	6.1min
	197.0 $\pm$ 56.7	-63.8 $\pm$ 1.9	196.6 $\pm$ 54.2	204.4 $\pm$ 57.0	- -	- -	

Die Reizbildung sistierte nach durchschnittlich 9.5 $\pm$ 2.6 Minuten (t_{sist.}). Die Zellen depolarisierten während der Einwirkzeit um durchschnittlich 4.0mV.

Zusammenfassung: Die Wirkung von Verapamil ist qualitativ mit dem Effekt von Diltiazem vergleichbar. Es kommt zu einer Suppression der abnormen Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern durch Unterdrückung der "Slow-Response"-Aktionspotentiale. Der Reizbildungsmechanismus in normalen Purkinjefasern wird nicht beeinflusst.

4.2.2.3 LIDOCAIN

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 38 - 39 sowie den Tabellen X und XI dargestellt.

Lidocain ist ein Antiarrhythmikum vom lokalanästhetischen Typ (Klasse I nach VAUGHAM-WILLIAMS). Es vermindert den schnellen Natriumeinstrom (5, 13). Bevorzugt wird Lidocain bei ventrikulären Extrasystolen und Tachykardien eingesetzt, insbesondere wenn diese Arrhythmien nach einem akuten Myokardinfarkt auftreten (1, 16, 85, 90). Die atrioventrikuläre Überleitung wird nur gering beeinflusst. Die Wirkung von Lidocain ist von der extrazellulären Kaliumkonzentration abhängig (106). Unter klinischen Bedingungen ist Lidocain bei Hypokaliämie weniger wirksam (121). Lidocain wurde in einer Konzentration von 5 µg/ml angewendet. Untersucht wurde sein Effekt auf abnorme Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern und auf spontane Reizbildung in

normalen Purkinjefasern (K^+ 4.7 mM, Epinephrin 0.1 μ g/ml).

4.2.2.3.1 WIRKUNG VON LIDOCAIN AUF SPONTANE REIZBILDUNG IN NORMALEN PURKINJEFASERN (n = 5).

Lidocain supprimiert die spontane Reizbildung in normalen Purkinjefasern. Die Frequenz nimmt kontinuierlich ab und sistiert nach 4.3 ± 0.3 Minuten Einwirkzeit. Der Effekt ist nach 10 bis 15 Minuten Auswaschzeit reversibel (Abb. 38).

4.2.2.3.2 Wirkung von Lidocain auf abnorme Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern (n = 5).

Lidocain zeigt ein anderes Wirkungsprofil als die beiden Kalziumantagonisten. Die Frequenz nimmt nach Zugabe von Lidocain kontinuierlich ab. Die Amplitude der Aktionspotentiale nimmt nur um 3 bis 6 mV ab. Nach 2 bis 5 Minuten beginnen einzelne Aktionspotentiale auszufallen. An ihre Stelle treten unterschwellige Nachpotentiale. Ihre Amplitude nimmt im weiteren Verlauf ab, so daß die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials zunehmend seltener erreicht wird. Schließlich sistiert die Aktivität nach einer Serie von Membranoszillationen (Abb. 39). Nach der Auswaschphase (15 bis 25 Minuten Dauer) beginnt die Aktivität wieder mit unterschwelligen Membranoszillationen, die nach 5 bis 15 Sekunden die Schwelle zur Auslösung von Aktionspotentialen erreichen.

WIRKUNG VON LIDOCAIN ($5\mu\text{g/ml}$) AUF REIZBILDUNG IN NORMALEN PURKINJEFASERN

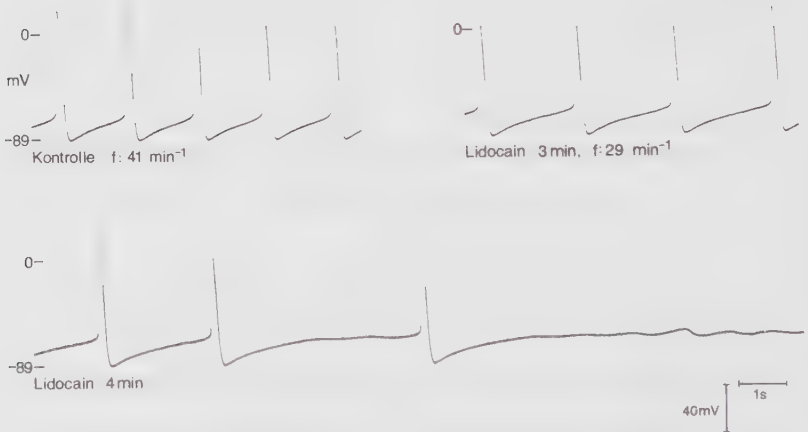


Abb. 38

Wirkung von Lidocain ($5\text{ }\mu\text{g/ml}$) auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern (K^+ 4.7 mM , $0.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ Epinephrin). Nach 4 Minuten Einwirkzeit sistiert die Aktivität.

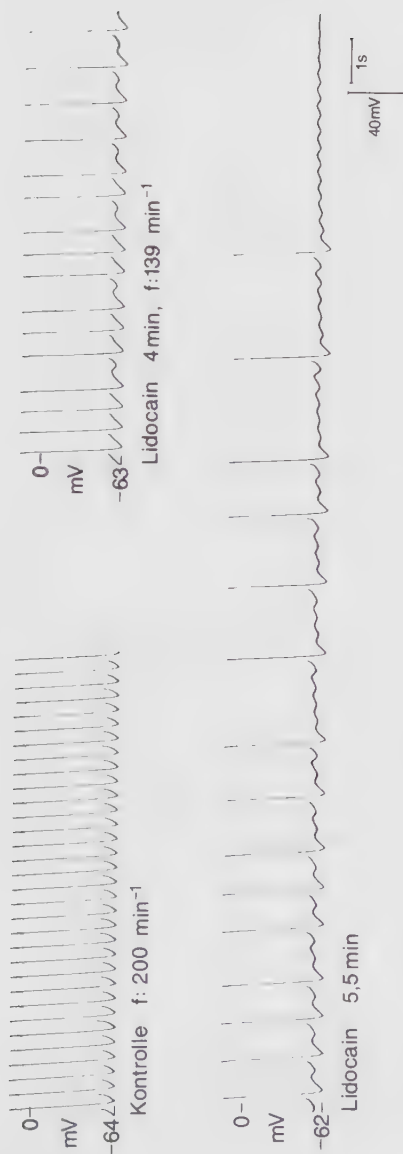


Abb. 39

Wirkung von Lidocain (5 ug/mL) auf Reizbildung in ischämieschädigten Purkinjefasern (K^+ 8.7 mM). Nach Lidocainzugabe fällt die Frequenz kontinuierlich ab. Es fallen zunehmend Aktionspotentiale aus, die durch späte Nachpotentialie ersetzt werden. Die Nachpotentialie nehmen an Amplitude ab, bis sie nicht mehr die Schwelle zur Auslösung von Aktionspotentialen erreichen.

TABELLE X

Wirkung von Lidocain (5ug/ml) auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern.

	Kontrolle		Lidocain				
	Frequ. (min ⁻¹)	MDP (mV)	Frequenz (min ⁻¹)			MDP (mV)	t _{sist.}
			1min	2min	4min		
1	41	-90	42	41	26	-89	4.2min
2	45	-89	44	42	26	-89	4.1min
3	58	-89	56	52	39	-89	4.5min
4	52	-90	50	49	30	-90	4.7min
5	31	-90	32	32	15	-90	4.1min
	45.4	-89.6	44.8	43.2	27.2	-89.4	4.3min
	±10.4	±0.6	±9.0	±7.8	±8.6	±0.6	±0.3min

TABELLE XI

Wirkung von Lidocain (5ug/ml) auf Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern (K⁺ 8.7mM).

	Kontrolle		Lidocain				
	Frequ. (min ⁻¹)	MDP (mV)	Frequenz (min ⁻¹)			MDP (mV)	t _{sist.}
			1min	2min	4min		
1	111	-67	113	64	20	-65	5.5min
2	200	-64	195	168	139	-62	5.6min
3	176	-65	170	126	63	-64	5.8min
4	183	-63	182	134	112	-61	6.2min
5	195	-63	189	124	70	-61	5.7min
	173	-64.4	169.8	123.2	80.8	-62.6	5.8min
	± 35.9	± 1.7	±33.1	±37.5	±46.1	± 1.8	±0.3min

Zusammenfassung: Lidocain supprimiert normale und abnorme Reizbildung in Purkinjefasern. Die Frequenz fällt während der Einwirkzeit kontinuierlich ab, die Amplitude der Aktionspotentiale wird kaum beeinflusst.

4.2.2.4 4-AMINOPYRIDIN

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 40 - 43 und den Tabellen XII und XIII dargestellt.

4-Aminopyridin ist eine Substanz, die blockierende Wirkung auf transmembranäre Kaliumströme in Nerven- und Skelettmuskelzellen besitzt (49, 94, 107). An der Purkinjefaser verlangsamt 4-Aminopyridin die Phase 2 des Aktionspotentials und verschiebt das Plateau zu positiveren Werten. Der "slow inward current" sollen ebenso wie ik_1 und ik_2 nicht beeinflusst werden (79).

Der Effekt von 4-Aminopyridin wurde an der Reizbildung von normalen und ischämiegeschädigten Purkinjefasern untersucht. Die Konzentration betrug 300 $\mu\text{g/ml}$.

4.2.2.4.1 WIRKUNG VON 4-AMINOPYRIDIN AUF SPONTANE REIZBILDUNG IN NORMALEN PURKINJEFASERN (n = 5)

4-Aminopyridin zeigte einen verlangsamen den Einfluß auf die spontane Aktivität in normalen Purkinjefasern. Die Frequenz nahm um durchschnittlich 47 % ab. Die Aktionspotentiale wurden in charakteristischer Weise verändert: Die Phase 1 war wenig ausgeprägt, das Plateau zu positiven Werten verschoben (Abb. 40). Die Aktionspotentialdauer (90 % Repolarisation) war erheblich verlängert (um 20 %). Alle Effekte waren nach der Auswaschphase reversibel. Ein vollständiges Sistieren der Aktivität wurde nicht beobachtet.

4.2.2.4.2 WIRKUNG VON 4-AMINOPYRIDIN AUF ABNORME REIZBILDUNG IN ISCHÄMIEGESCHÄDIGTEN PURKINJEFASERN (n = 5).

2 bis 3 Minuten nach Substanzzugabe fielen Aktionspotentiale aus. Anfangs war jedes 2. Aktionspotential betroffen. An seine Stelle trat ein unterschwelliges spätes Nachpotential. Die Amplitude des Nachpotentials nahm stetig ab. Bald folgten jedem Aktionspotential 2, dann 3 und mehr Nachpotentiale. Die Aktionspotentialdauer war deutlich verlängert. Schließlich wurde die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials nicht mehr erreicht: Die Aktivität sistierte (Abb. 42). 17 bis 25 Minuten nach dem Auswaschen traten oszillierende Membranpotentiale zunehmender Amplitude auf. Nach 15 bis 35 Sekunden erreichten sie die Schwelle für den depolari-

sierenden Einstrom und anhaltende Aktivität trat auf (Abb. 43).

Zusammenfassung: 4-Aminopyridin wirkt auf die Reizbildung in normalen und ischämiegeschädigten Purkinjefasern. Die Frequenz normaler Purkinjefasern wird reduziert, abnorme Automatie in ischämischen Purkinjefasern wird vollständig unterdrückt. 4-Aminopyridin verlängert die Aktionspotentiale in normalen und ischämiegeschädigten Purkinjefasern, reduziert aber kaum die Amplitude der Aktionspotentiale.

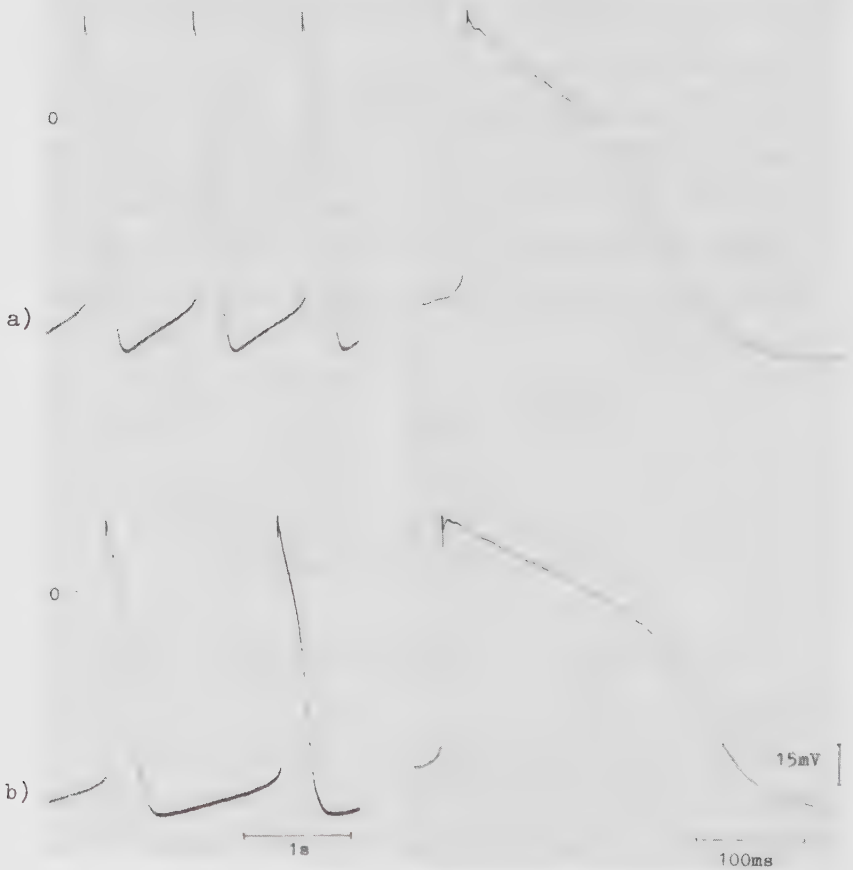


Abb. 40

Wirkung von 4-Aminopyridin (300 $\mu\text{g/ml}$) auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern (K^+ 4.7 mM, Epinephrin 0.1 $\mu\text{g/ml}$).

- a) Kontrolle. Frequenz 63/min, Aktionspotentialdauer (90 % Repolarisation): 200 ms.
- b) Nach 9 Minuten Einwirkdauer: Frequenz 36/min, Aktionspotentialdauer (90 % Repolarisation): 279 ms.

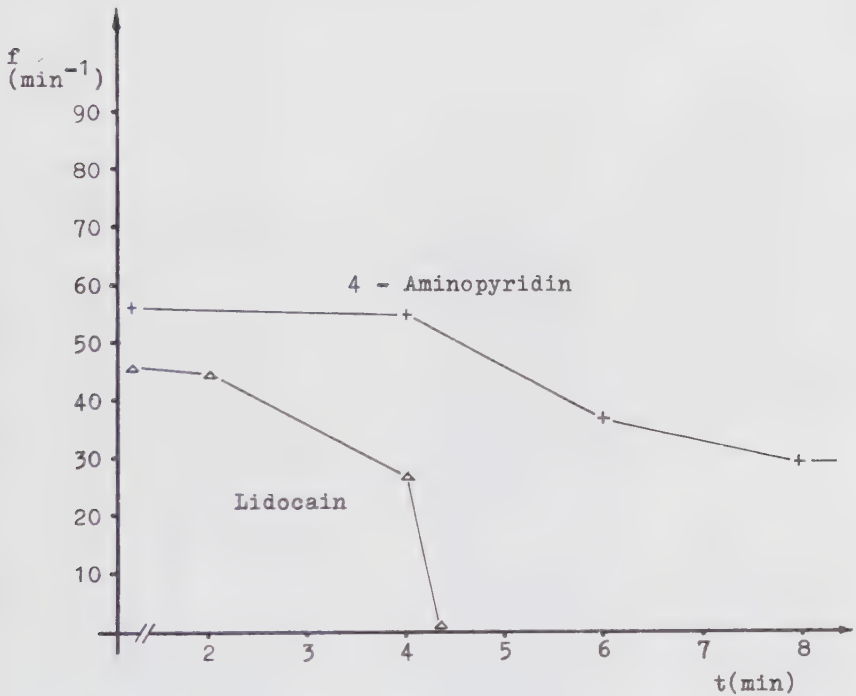


Abb. 41

Wirkung von Lidocain und 4-Aminopyridin auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern (K^+ 4.7 mM, Epinephrin 0.1 $\mu\text{g/ml}$). Unter Lidocain nahm die Frequenz kontinuierlich ab und sistierte nach 4.3 ± 0.3 Minuten. 4-Aminopyridin verlangsamte die Frequenz um durchschnittlich 47 % ($t = 8$ min). Ein weiterer Frequenzabfall oder Sistieren traten auch bei noch längerer Beobachtung nicht ein.



Abb. 42

Wirkung von 4-Aminopyridin (300 µg/ml) auf Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern (K^+ 8.7 mM).

a) Kontrolle: Frequenz 200/min, MDP -62 mV.

b) Nach 3 Minuten Einwirkdauer: Frequenz 108/min, MDP -62 mV. Jedem 2. Aktionspotential folgt ein spätes Nachpotential.

c) Nach 4 Minuten Einwirkdauer: Frequenz 47/min, MDP -62 mV. Die Amplitude der Nachpotentiale hat stark abgenommen. Jedes 4. Nachpotential erreicht die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials. Die Aktionspotentialdauer hat zugenommen.

d) Nach 6 Minuten Einwirkdauer: MDP -61 mV. Die Skivität sistiert. Dem letzten rudimentären Aktionspotential folgt eine Serie von Membranoszillationen.



Abb. 43

Auswaschversuch 4-Aminopyridin (K^+ 8.7 mM, fortlaufende Registrierung). Nach 17 Minuten Auswaschdauer treten Membranoszillationen mit zunehmender Amplitude auf. Schließlich erreichen sie die Schwelle für den depolarisierenden Einstrom und anhaltende Aktivität tritt auf.

Nach diesem Muster verliefen die Auswaschversuche aller untersuchten Wirkstoffe.

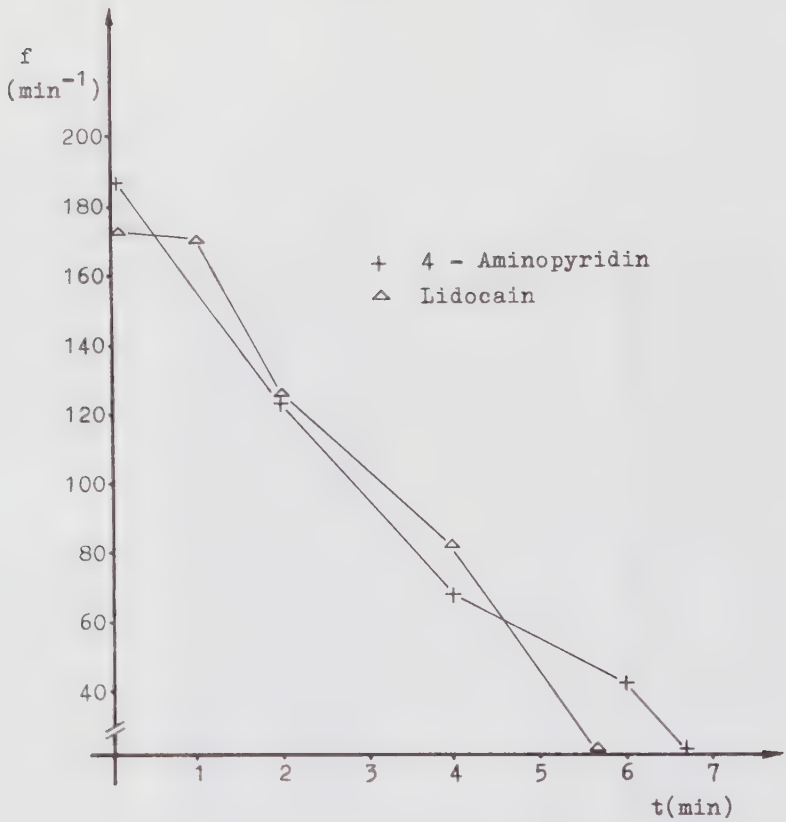


Abb. 44

Wirkung von Lidocain und 4-Aminopyridin auf die Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern (K^+ 8.7 mM). Unmittelbar nach Wirkstoffzugabe setzte ein kontinuierlicher Abfall der Frequenz bis zum Sistieren der Reizbildung ein.

TABELLE XII

Wirkung von 4-Aminopyridin (300 μ g/ml) auf Reizbildung in normalen Purkinjefasern.

	Kontrolle		4-Aminopyridin					
			4min		6min		8min	
	MDP (mV)	Frequ. (min ⁻¹)	AP-D. (ms)	Frequ. (min ⁻¹)	AP-D. (ms)	Frequ. (min ⁻¹)	AP-D. (ms)	MDP (mV)
1	-90	45	195	49	225	34	215	-88
2	-90	63	200	58	236	39	284	-86
3	-90	64	210	60	232	44	232	-87
4	-89	52	208	51	235	37	243	-86
5	-89	56	205	55	230	32	247	-87
	-89.6 ± 0.6	56.0 ± 7.9	203.6 ± 6.1	54.6 ± 4.6	231.6 ± 4.4	37.2 ± 4.7	244.2 ± 25.5	-86.8 ± 0.8

AP-D.: Aktionspotentialdauer. Es ist zu beachten, daß die Meßwerte nicht bei konstanter Frequenz ermittelt wurden.

Nach 25 Minuten Auswaschzeit wurden wieder die Kontrollwerte erreicht.

TABELLE XIII

Wirkung von 4-Aminopyridin (300ug/ml) auf Reizbildung in ischämiegeschädigten Purkinjefasern.

	Kontrolle		4-Aminopyridin				
	Frequ.	MDP	Frequenz (min^{-1})			MDP	$t_{\text{sist.}}$
	(min^{-1})	(mV)	2min	4min	6min		
1	240	-59	131	94	63	-57	8.7min
2	193	-60	108	65	57	-59	7.0min
3	181	-62	120	90	33	-60	6.2min
4	124	-66	84	47	-	-62	5.6min
5	200	-62	170	47	14	-61	6.1min
	187.6	-61.8	122.6	68.6	41.8	-59.8	6.7min
	± 41.9	± 2.7	± 31.7	± 22.6	± 22.6	± 1.9	± 1.2

Der 2. Wert des maximalen diastolischen Potentials wurde nach 6 Minuten Einwirkzeit bestimmt (bei Versuch 4 nach 5.5 Minuten).

4.3 DISKUSSION

4.3.1 DER REIZBILDUNGSMECHANISMUS IN ISCHÄMIEGESCHÄDIGTEN PURKINJEFASERN

In unseren Untersuchungen an ischämisch geschädigten Purkinjefasern konnten wir hochfrequente Reizbildung unter dem Einfluß von Hypoxie und hohen extrazellulären Kaliumkonzentrationen (K^+ 8.7 mM) nachweisen. Normale Purkinjefasern zeigen unter diesen Bedingungen keine Spontanaktivität.

Die Annahme ausgeprägter Veränderungen der Zellmembran mit Auswirkungen auf die aktiven und passiven transmembranären Ionenfluxe liegt nahe. Im Hinblick auf die elektrophysiologischen Parameter ergeben sich folgende Unterschiede:

1. Spontane Aktivität in normalen Purkinjefasern beruht auf der automatischen diastolischen Depolarisation im Membranpotentialbereich zwischen -90 und -70 mV. Als ursächlich wurde ein transmembranärer Kaliumionenstrom (ik_2) nachgewiesen (117). Bei Erreichen eines Schwellenpotentials treten schnell fortgeleitete Aktionspotentiale auf. Die schnelle Depolarisationsphase (Phase 0 des Aktionspotentials) wird von Natriumionen getragen. Bei ischämisch geschädigten Purkinjefasern in "ischämischer" Ringerlösung (K^+ 8.7 mM) liegt das Schwellenpotential

zwischen -65 und -45 mV. Die Aktionspotentiale gleichen der "slow response", bei der der depolarisierende Ionen-Einstrom (Phase 0) hauptsächlich von Kalziumionen getragen wird. Der Schrittmacherstrom ik_2 ist in der Regel zwischen -90 und -60 mV wirksam (104). Für die Depolarisation jenseits von -60 mV muß somit ein anderer Schrittmachermechanismus angenommen werden.

Bei Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration von 8.7 auf 11.7 mM werden die hochfrequenten Aktionspotentiale der ischämiegeschädigten Purkinjefasern zunehmend blockiert und Oszillationen des Membranpotentials werden als pathologischer Pacemakermechanismus demaskiert. HAUSWIRTH und Mitarb. (1969) untersuchten Aktivität an Purkinjefasern im Potentialbereich zwischen -60 und $+10$ mV mit Voltage-Clamp-Technik (55). Sie beschrieben einen Kaliumstrom ix_1 , der sich in diesem Potentialbereich gegen einen konstanten Einwärtsstrom bewegt. Sie nannten dieses Phänomen "oszillations" und schrieben die Membranoszillationen periodischen Änderungen des Kaliumstroms ix_1 zu. Die in den vorliegenden Untersuchungen bei Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration nachgewiesenen Oszillationen des Membranpotentials im Potentialbereich von -60 bis -45 mV könnten durch den Kaliumstrom ix_1 hervorgerufen werden.

2. Der unterschiedliche Einfluß erhöhter extrazellulärer Kaliumkonzentrationen auf die Reizbildungsfrequenz in normalen und

in ischämiegeschädigten Purkinjefasern belegt ebenfalls, daß in ischämiegeschädigten Purkinjefasern ein differenter Pacemakermechanismus die Phase 4-Depolarisation verursacht.

Bei einer Kaliumkonzentration von 8.7 mM sistierte in normalen Purkinjefasern die Reizbildung trotz Epinephrinzugabe zum Inkubationsmedium (0.1 ug/ml). Ischämiegeschädigte Purkinjefasern zeigten bei dieser Kaliumkonzentration eine durchschnittliche Reizbildungsfrequenz von 193/min. Erst bei Kaliumkonzentrationen über 10.7 mM sistierte die spontane Reizbildung.

Hohe extrazelluläre Kaliumkonzentrationen werden im Infarktgebiet bereits nach wenigen Minuten erreicht (60). Ischämiegeschädigte Purkinjefasern in der Infarkttrandzone könnten demnach in der Lage sein, ventrikuläre Extrasystolen und Tachykardien der 1a-Phase des Myokardinfarkts auszulösen.

3. Der Pacemakermechanismus der ischämiegeschädigten Purkinjefaser ist im Gegensatz zum Schrittmachermechanismus der normalen Purkinjefaser unempfindlich gegenüber Overdrive Suppression. Der Mechanismus der Overdrive Suppression in Purkinjefasern mit diastolischer Depolarisation zwischen -90 und -70 mV ist weitgehend geklärt und ausführlich untersucht (98, 100, 118, 119). Overdrive Suppression beruht auf einer Abnahme der diastolischen Depolarisation und einer Verschiebung der Schwelle des

schnellen Natriumeinstroms zu positiven Werten. Die Abnahme der diastolischen Depolarisation wird von einem Auswärtsstrom verursacht, der auf die Auswirkungen einer elektrogenen Na^+/K^+ -Pumpe zurückgeführt wird. Diese Membranpumpe tauscht unter ATP-Verbrauch 3 Natriumionen gegen 2 Kaliumionen aus; es wird also mehr Natrium ausgeschleust als Kalium aufgenommen, die Zelle hyperpolarisiert. Durch die schnelle Stimulation steigt die intrazelluläre Natriumkonzentration und die elektrogene Na^+/K^+ -Pumpe wird aktiviert. Bei ischämiegeschädigten Purkinjefasern in "ischämischer" Inkubationslösung konnte eine Hyperpolarisation der Membran nicht beobachtet werden. Dies legt den Schluß nahe, daß die elektrogene Na^+/K^+ -Pumpe nicht aktiviert wurde. Dafür bieten sich zwei Möglichkeiten der Erklärung an: Die Na^+/K^+ -Pumpe arbeitet unter Energieverbrauch (ATP). In ischämiegeschädigten Zellen, die in glucosefreier Lösung unter Sauerstoffmangel inkubiert sind, liegt der ATP-Spiegel niedrig (9). Die Pumpe kann aus Energiemangel nicht arbeiten. Darüberhinaus kommt es wahrscheinlich nur zu einer geringen Aktivierung der Pumpe durch vermehrten Natriumeinstrom, da bei niedrigem Membranpotential (-60 mV) die Aktionspotentiale im Wesentlichen von Kalzium getragen werden.

Die schnelle Overdrive-Stimulation führte in einigen Fällen zu einer Depolarisation der Zellen und zur Frequenzsteigerung über die Ausgangsfrequenz hinaus.

4. Auch der Einfluß von Einzelstimuli unterscheidet die pathologische Aktivität ischämiegeschädigter Purkinjefasern von der normalen Phase 4-Depolarisation. Es ist möglich, die Aktivität durch Einzelstimuli zu triggern und zu terminieren. Das wurde beim Übergang von hohen (11.7 mM) Sistieren der Aktivität zu niedrigeren (8.7 mM) Kaliumkonzentrationen im Inkubationsmedium beobachtet. Einzelne Stimuli rufen zunächst nur Nachschwankungen des Ruhemembranpotentials hervor. Bei weiterem Absinken der extrazellulären Kaliumkonzentration oder durch gekoppelte Stimuli wächst die Amplitude der verzögerten Nachpotentiale, bis sie das Schwellenpotential für den depolarisierenden Einstrom erreichen und anhaltende Aktivität auftritt. In diesem Übergangsbereich zwischen einer Kaliumkonzentration von 11.7 und 8.7 mM war es möglich, die getriggerte Aktivität durch Einzelstimuli zu terminieren. Wenn der Stimulus zum Zeitpunkt des maximalen diastolischen Potentials einfiel und ein Aktionspotential höherer Amplitude generierte als die Aktionspotentiale der getriggerten Aktivität, war eine effektive Unterbrechung der Aktivität möglich (siehe Abb. 29).

Das läßt sich aus einer Beeinflussung der Amplitude des Nachpotentials durch das vorangehende Aktionspotential ableiten (vgl. 56). Beim Anheben der extrazellulären Kaliumkonzentration von 8.7 mM (maximale Frequenz) auf 11.7 mM (Sistieren der Reizbildung) fällt in der Phase, in der zunehmend Aktionspotentiale blockiert werden, folgendes auf: Ein Aktionspoten-

tial kleiner Amplitude wird in der Regel von einem Nachpotential großer Amplitude gefolgt und umgekehrt (Abb. 45). In dieser Phase kommen Aktionspotentiale unterschiedlicher Amplitude gehäuft vor, da die Schwelle zur Auslösung oft nur knapp erreicht wird und der depolarisierende Kalziumeinstrom unterschiedlich stark ist. Für die Unterbrechung der Aktivität kommt es also darauf an, ein Aktionspotential mit möglichst hoher Amplitude zu generieren, das von einem Nachpotential kleiner Amplitude gefolgt wird. Dieses erreicht dann die Schwelle für den depolarisierenden Einstrom nicht mehr. Das ist der Fall, wenn der Stimulus zum Zeitpunkt des maximalen diastolischen Potentials einfällt.

Oszillierende Membranpotentiale im Bereich um -60 mV verursachen die hochfrequente pathologische Aktivität. Diese Membranpotentiale könnten auch lokale elektrotonische Erscheinungen als Auswirkung entfernter nicht fortgeleiteter Aktionspotentiale sein. Das ist zu erwarten, wenn nach der ischämischen Schädigung die Erregungsausbreitung innerhalb des Purkinjefasergewebes inhomogen ist. Bei simultaner intrazellulärer Ableitung von verschiedenen Stellen des Purkinjefadens müßten sich die Registrierungen voneinander unterscheiden (z. B. Registrierung 1 Aktionspotentiale, Registrierung 2 oszillierende Membranpotentiale). Zwischen Purkinjefasern und angrenzendem Myokard bestand nach der Ischämiephase häufig ein Leitungsblock, der in den

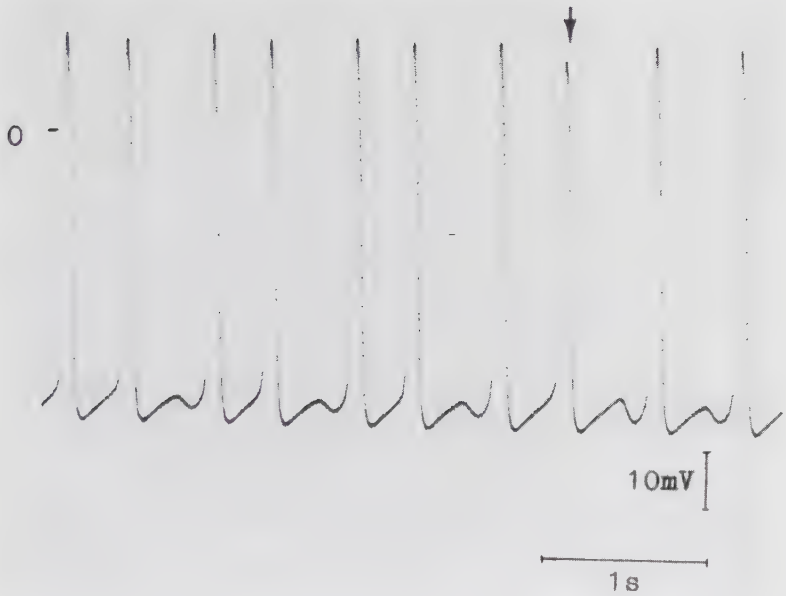


Abb. 45

Abhängigkeit der Nachpotentialamplitude von der Amplitude des vorausgehenden Aktionspotentials: Das Aktionspotential mit der niedrigsten Amplitude (Pfeil) wird von einem Nachpotential maximaler Amplitude gefolgt. (K^+ 9.2 mM).

normalen Präparaten nicht beobachtet wurde. Der Leitungsblock zeigte mit steigender extrazellulärer Kaliumkonzentration Rückbildungstendenz. Die Zellen des Ventrikelmyokards depolarisieren durch die hohe Kaliumkonzentration und erreichen leichter die Schwelle für den depolarisierenden Einstrom. Um Blockierungen innerhalb des ischämiegeschädigten Purkinjefasergewebes nachzugehen, wurden simultane Ableitungen mit zwei Mikroglaselektroden durchgeführt. Die Elektroden waren im Abstand von 1.5 mm platziert. Die extrazelluläre Kaliumkonzentration wurde zwischen 8.7 und 11.7 mM variiert. Bei Erhöhung der Kaliumkonzentration bis zum Sistieren der Aktivität traten Aktions- und Nachpotentiale immer gleichzeitig in beiden abgeleiteten Zellen auf (Abb. 46). Die Amplituden der Nachpotentiale schwankten gleichsinnig. Dies ist als Hinweis zu werten, daß ein größerer Verband von geschädigten Purkinjefasern, der nicht durch einen Leitungsblock unterteilt ist, die hochfrequente abnorme Reizbildung generiert. Es ist bei $K^+ = 8.7$ mM praktisch unmöglich festzustellen, welche Zelle "führt", d. h. die schnellste spontane Depolarisationsfrequenz aufweist. Über 80 % der abgeleiteten Zellen wiesen den charakteristischen runden Übergang von der diastolischen Depolarisation in den Aufstrich des Aktionspotentials auf.

Wir sind der Frage nachgegangen, ob durch die ischämische Schädigung ähnliche oder gleichartige Erscheinungen im Kammermyokard

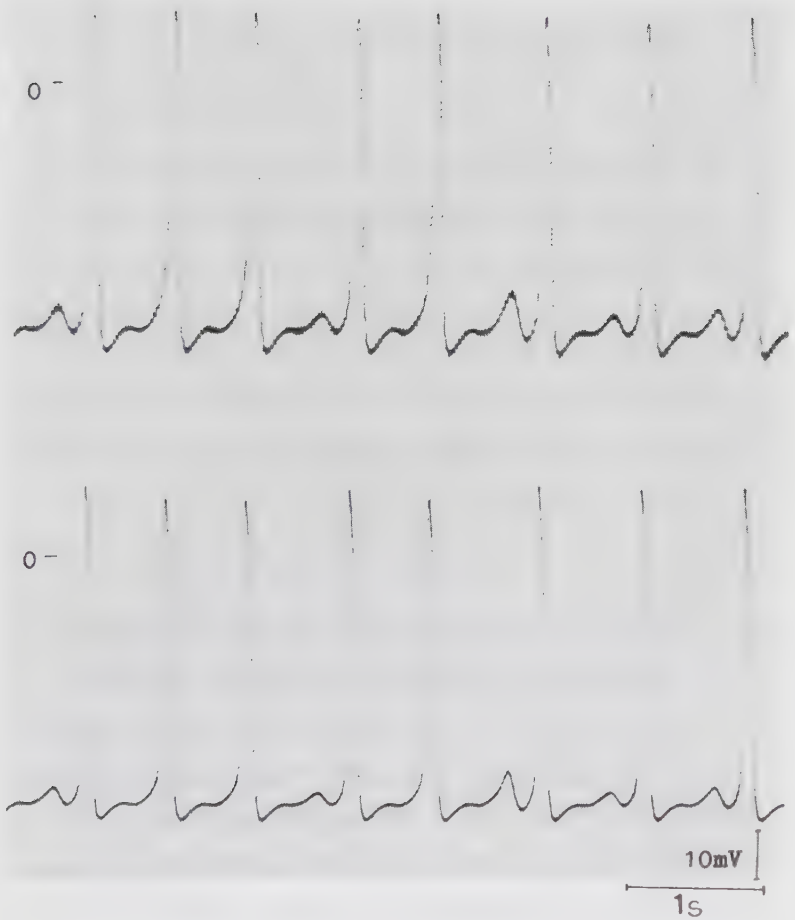


Abb. 46

Simultane Ableitung von 2 ischämiegeschädigten Purkinjefasern desselben Präparats. (K^+ 9.7 mM, Entfernung der Ableitpunkte 1.5 mm). Aktions- und Nachpotentiale traten stets gleichzeitig auf, es wurde keine Inhomogenität innerhalb des Purkinjefadens festgestellt.

des Präparats hervorgerufen werden, die auf das Purkinjefaser-
gewebe fortgeleitet werden. Verschiedentlich wurden im Kammer-
myokard Anhaltspunkte für einen Schrittmacherstrom beschrieben
(59, 77, 93). Frühe und verzögerte Nachpotentiale sowie ge-
triggerte Aktivität wurden in hypertrophiertem Kammermyokard
der Ratte gefunden (7). Das Myokard war in Tyrodelösung inkubiert,
die hohe extrazelluläre Kalziumkonzentration (7.2 bis 12 mM) aufwies
oder Tetraäthylammonium enthielt (10 bis 30 mM).

In den vorliegenden Untersuchungen konnten bei Ableitungen von
ischämiegeschädigtem Ventrikelmyokard nie Nachpotentiale, spon-
tane oder getriggerte Aktivität beobachtet werden. Die Myokard-
zellen depolarisierten durch die Ischämieschädigung und Kalium-
erhöhung (8.7 mM) in geringerem Maße als Purkinjefasern. Das
Ruhemembranpotential bewegte sich zwischen -74 und -82 mV. In
orientierenden Einzeluntersuchungen wurden Kammermyokardzellen
einer Ischämieperiode von 30 und 45 Minuten Dauer ausgesetzt.
Die Zellen depolarisierten dabei auf -70 bis -55 mV und waren
zum Teil nicht mehr stimulierbar. Spontane Aktivität oder Nach-
potentiale traten nicht auf. Aufgrund dieser Befunde ist es
unwahrscheinlich, daß Kammermyokard unter ischämischen Bedin-
gungen ähnliche arrhythmogene Aktivitäten entwickelt wie Pur-
kinjefasergewebe. Die Depolarisation des Myokards erfolgte
immer nach der Depolarisation der Purkinjefasern. Das wurde
durch simultane intrazelluläre Ableitung von Purkinjefasern

und extrazelluläre Registrierung der Myokarddepolarisation belegt (Abb. 47). Die hochfrequente pathologische Aktivität wird also in den Purkinjefasern generiert und anschließend auf das Ventrikelmyokard übergeleitet.

Die Untersuchungen mit Inkubation ischämiegeschädigter Purkinjefasern in normaler Ringerlösung und normaler Purkinjefasern in "ischämischer" Ringerlösung ($K^+ = 8.7 \text{ mM}$) zeigen, daß die Ischämieperiode für die Entwicklung der abnormen Aktivität von zentraler Bedeutung ist.

Inkubation normaler Purkinjefasern in "ischämischer" Lösung führte zu keiner Aktivität, während ischämiegeschädigte Purkinjefasern in normaler Lösung ($K^+ 4.7 \text{ mM}$) anfänglich hochfrequente Reizbildung aufwiesen. Mit Fortdauer der Inkubation sank die Frequenz auf unter 40/min. Das weist auf eine toxische Membranveränderung infolge der Ischämie hin, da normale Purkinjefasern in normaler Ringerlösung inkubiert ohne Epinephrinzugabe nicht spontan aktiv waren. Es ist gut möglich, daß hier toxische Stoffe, die während der Ischämie entstehen, ihre Wirkung entfalten. Der "ischämischen" Ringerlösung ($K^+ 8.7 \text{ mM}$) kommt somit möglicherweise eine stabilisierende und beschleunigende Wirkung auf die pathologische Reizbildung zu, ursächlich sind dafür Veränderungen der Membran, die während der Ischämieperiode ablaufen.

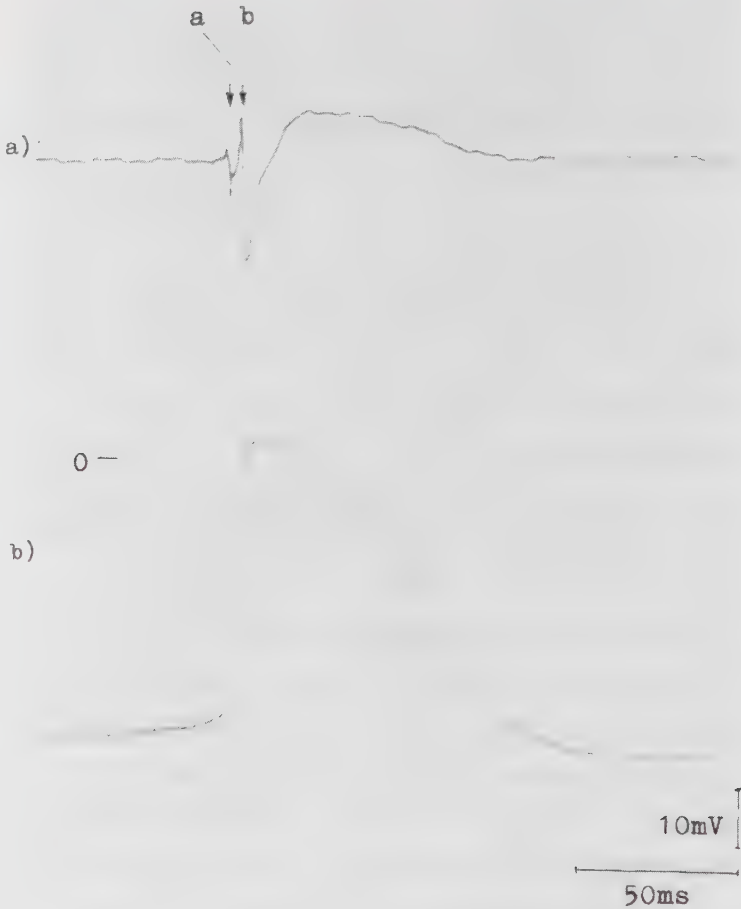


Abb. 47

Simultane extra- und intrazelluläre Ableitung eines ischämiegeschädigten Purkinjefaser-Papillarmuskel-Präparats (K^+ 8.7 mM).

a) Extrazelluläre Ableitung: Die 1. kleinere Deflektion (Pfeil a) entspricht der Depolarisation der Purkinjefasern. Die 2. größere Deflektion (Pfeil b) entspricht der Depolarisation des Myokards.

b) Intrazelluläre Ableitung: Die Phase 0 der Aktionspotentiale fällt mit der 1. Deflektion in der extrazellulären Ableitung zusammen.

Zur Beeinflussung der abnormen Aktivität bieten sich 3 pharmakologische Angriffspunkte an:

1. Blockierung des depolarisierenden Einstroms der Aktionspotentiale (Phase 0).
2. Erhöhung der Schwelle für den depolarisierenden Einstrom.
3. Unterdrückung des pathologischen Pacemakermechanismus.

4.3.2 WIRKUNG VON DILTIAZEM, VERAPAMIL, LIDOCAIN UND 4-AMINOPYRIDIN AUF DIE PATHOLOGISCHE REIZBILDUNG

Durch die Wirkungen der untersuchten Substanzen lassen sich Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Mechanismen der pathologischen Aktivität ziehen. Diltiazem und Verapamil zeigen ähnliche Wirkungsweisen: Die Aktionspotentiale werden kontinuierlich in ihrer Amplitude reduziert, was einer zunehmenden Blockierung des langsamen Kalziumkanals entspricht. Das ist ein Beleg, daß die Aktionspotentiale der ischämiegeschädigten Purkinjefasern der "slow response" nahe stehen. Die Phase 0 wird hauptsächlich durch Kalziumeinstrom getragen.

Für Diltiazem wurde der Effekt auf die Oszillationen bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 9.2 mM untersucht (99,102). Bei dieser Konzentration war jedes Aktionspotential von einem Nachpotential gefolgt. Die Einwirkung von Diltiazem reduzierte zwar die Amplitude der Aktionspotentiale, die Amplitude der

Nachpotentiale vergrößerte sich jedoch (Abb. 48). Der Pacemakermechanismus wird also durch Diltiazem nicht unterdrückt. Die Zunahme der Nachpotentialamplitude kann als Folge der Abnahme der Aktionspotentialamplituden erklärt werden, da, wie oben ausgeführt, kleine Aktionspotentiale von großen Nachpotentialen gefolgt werden und umgekehrt. 5 bis 15 Sekunden nach der Blockierung der Aktionspotentiale sistieren auch die Membranoszillationen. Das kann als sekundäre Beeinflussung der Kaliumleitfähigkeit der Membran durch die intrazelluläre Kalziumverarmung infolge der Blockierung der Aktionspotentiale interpretiert werden. Niedrige intrazelluläre Kalziumspiegel gehen mit einer geringen Membranleitfähigkeit für Kalium (g_K) einher (67, 68, 69). Unter der Annahme eines Kaliumstroms als Pacemakerstrom kann dadurch das Sistieren der Oszillationen nach Blockierung der Aktionspotentiale erklärt werden.

Die Reizbildungsfrequenz in normalen Purkinjefasern wurde durch Diltiazem und Verapamil nicht signifikant beeinflusst. Die Plateauphase der Aktionspotentiale war deutlich zu negativen Werten verschoben. Dies deutet auf eine Reduzierung des langsamen Kalziumeinstroms hin, durch den die Plateauphase getragen wird.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß Diltiazem und Verapamil die abnorme Aktivität zwar zum Sistieren bringen, auf den pathologischen Pacemakermechanismus jedoch keinen direkten depressiven Einfluß ausüben. Ihre Wirkung beruht auf der Blockierung der

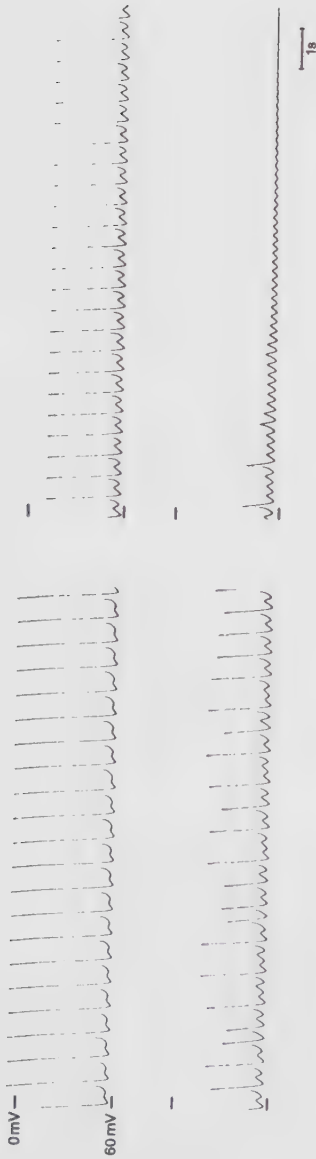


Abb. 48

Wirkung von Diltiazem auf oszillierende Membranpotentiale in ischämieschädigten Purkinjefasern (K^+ 9.2 mM). Amplitude und Frequenz der Membranpotentiale nehmen unter Diltiazemeinwirkung zu. Die Membranpotentiale überdauern die Aktionspotentiale um einige Sekunden.

"slow response"-Aktionspotentiale. Hinweise für Änderungen des Schwellenmembranpotentials ergaben sich nicht.

Die Wirkungsweise von Lidocain unterscheidet sich deutlich von der der Kalziumantagonisten. Es kommt nach Wirkstoffzugabe zu einer Frequenzabnahme, die Amplitude der Aktionspotentiale wird dagegen kaum vermindert. Nach wenigen Minuten beginnen Aktionspotentiale auszufallen. An ihre Stelle treten oszillierende Membranpotentiale, die im weiteren Verlauf an Amplitude abnehmen. Der primäre Frequenzabfall und die Abnahme der Amplitude der oszillierenden Membranpotentiale deuten darauf hin, daß Lidocain direkt am pathologischen Pacemakermechanismus angreift. Eine bedeutende Beeinflussung des langsamen Kalziumeinstroms ist unwahrscheinlich, weil die Amplitude der Aktionspotentiale kaum verändert wird. Dies steht im Einklang mit klinischen Beobachtungen. Im Gegensatz zu den Kalziumantagonisten beeinträchtigt Lidocain kaum die Überleitung im Bereich des AV-Knotens. Seine Wirkung auf spontane Reizbildung in normalen Purkinjefasern erklärt sich aus dem depressorischen Effekt auf das schnelle Natriumsystem.

Die Wirkung von 4-Aminopyridin auf abnorme Reizbildung läßt sich in mancher Hinsicht mit dem Effekt von Lidocain vergleichen. Auch hier wird die Amplitude der "slow response"-Aktionspotentiale kaum beeinflusst. Mit zunehmender Einwirkdauer treten oszillierende Membranpotentiale an die Stelle von Aktionspotentialen. Die

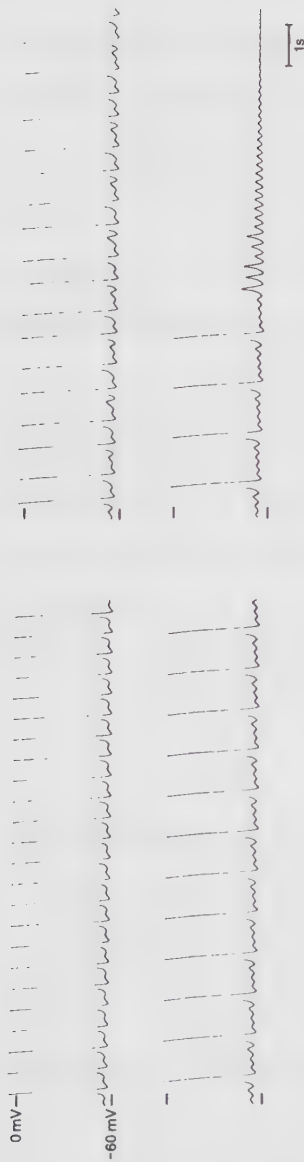


Abb. 49

Wirkung von 4-Aminopyridin auf oszillierende Membranpotentiale in ischämiegeschädigten Purkinjefasern (K^+ 9.2 mM).

Die Amplitude der Nachpotentiale nimmt ab, so daß immer weniger die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials erreichen.

Amplitude der Membranoszillationen nimmt ab. Dies kann bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 9.2 mM demonstriert werden. Bei 9.2 mM wird jedes Aktionspotential von einem Nachpotential gefolgt. Unter 4-Aminopyridineinwirkung nahm die Amplitude des verzögerten Nachpotentials rasch ab. Die Frequenz blieb konstant, bis weitere Aktionspotentiale ausfielen (siehe Abb. 49, vgl. mit Abb. 48!).

Diese Wirkungsweise unterstreicht, daß 4-Aminopyridin und Lidocain möglicherweise direkt am pathologischen Pacemakermechanismus angreifen. Sie stützt die Vermutung, daß ein Kaliumstrom die Grundlage für die Membranoszillationen ist, da die herausragende Wirkung von 4-Aminopyridin in einer Blockierung von transmembranären Kaliumströmen besteht.

Der Effekt von 4-Aminopyridin auf Kaliumströme wird auch in den Untersuchungen an normalen Purkinjefasern deutlich. Die Repolarisation der Aktionspotentiale ist verzögert, was auf eine Abschwächung der repolarisierenden Kaliumströme hinweist.

Zusammenfassung:

Ischämiegeschädigte Purkinjefasern entwickeln hochfrequente, abnorme Reizbildung bei niedrigem maximalen diastolischem Potential. Die Reizbildung ist in "ischämischer" Ringerlösung bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 8.7 mM über mindestens 2 Stunden stabil. Sie unterscheidet sich hinsichtlich ihrer Beeinflußbarkeit in folgenden Punkten von der Reizbildung

in normalen Purkinjefasern:

- a) Die Reizbildungsfrequenz ist bei einer extrazellulären Kaliumkonzentration von 8.7 mM maximal.
- b) Die Reizbildung kann nicht durch schnelle Stimulation (Overdrive Suppression) unterdrückt werden.
- c) Die Aktivität ist unter bestimmten Bedingungen durch Einzelstimuli trigger- und terminierbar.
- d) Diltiazem und Verapamil blockieren die Aktionspotentiale der Aktivität.
- e) Lidocain und 4-Aminopyridin greifen am pathologischen Pacemakermechanismus an.

Ursache der abnormen Aktivität sind oszillierende Membranpotentiale im Bereich von -60 mV. Ihnen liegt vermutlich ein Kaliumstrom zugrunde.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen am isolierten intakten Schweineherzen weisen auf einen fokalen Mechanismus für die Auslösung ventrikulärer Extrasystolen und Tachykardien in der Frühphase des Myokardinfarkts hin. Ursache für diesen fokalen Mechanismus sind Depolarisationen von subendokardialen Purkinjefasern. Soweit Aktivität aus dem Purkinjefasersystem aufgezeichnet wurde, lag sie zeitlich immer vor der betreffenden ventrikulären Extrasystole und nie umgekehrt.

Der Verletzungsstrom begünstigt diesen fokalen Mechanismus. Der überwiegende Teil der ventrikulären Extrasystolen trat zu Zeitpunkten hoher Verletzungsstromstärken auf (nach tief negativen T-Wellen). Es wurden jedoch auch zu Zeitpunkten geringer Verletzungsstromstärken Extrasystolen mit vorangehender Purkinjeaktivität beobachtet.

Es gibt Anhaltspunkte, daß nicht nur für die Initiierung, sondern auch für die Unterhaltung von Kammertachykardien zum Teil fokale Mechanismen in Purkinjefasern verantwortlich sind. Es konnten Tachykardien aufgezeichnet werden, bei denen jedem QRS-Komplex Purkinjeaktivität voranging.

Die Untersuchungen an der Purkinjefaser in vitro machen deutlich,

daß ischämiegeschädigte Purkinjefasern unter bestimmten Bedingungen hochfrequente abnorme Aktivität entwickeln. Diese Bedingungen sind denen in der Infarkttrandzone und im subendokardialen Infarktgebiet ähnlich.

Der Reizbildungsmechanismus ischämiegeschädigter Purkinjefasern unterscheidet sich nachdrücklich von dem normaler Purkinjefasern. So steigerten hohe extrazelluläre Kaliumkonzentrationen die Frequenz der pathologischen Reizbildung. Bei einer Kaliumkonzentration von 8.7 mM war die Reizbildungsfrequenz maximal, erst Konzentrationen über 10.7 mM führten zur Suppression. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da im Infarktgebiet hohe Kaliumkonzentrationen bereits wenige Minuten nach Okklusion der versorgenden Arterie vorliegen.

Die pathologische Reizbildung konnte nicht durch schnelle Stimulation (Overdrive Suppression) unterdrückt werden. Die Aktivität war unter bestimmten Bedingungen durch Einzelstimuli trigger- und terminierbar.

Ursache der abnormen Aktivität sind oszillierende Membranpotentiale im Bereich von -60 bis -45 mV. Da der Schrittmacherstrom i_{k2} zwischen -90 und -60 mV wirksam ist, muß für die Depolarisation jenseits von -60 mV ein anderer Schrittmachermechanismus angenommen werden. Möglicherweise werden die oszillierenden Potentiale durch den Kaliumstrom i_{x1} hervorgerufen. Für einen Kaliumstrom spricht

die Empfindlichkeit der abnormen Aktivität gegenüber 4-Aminopyridin, einer kaliumblockierenden Substanz. 4-Aminopyridin reduzierte die Amplitude der Potentialoszillationen und brachte so die Aktivität zum Erliegen. Die Kalziumantagonisten Diltiazem und Verapamil blockierten zwar die "slow response"-Aktionspotentiale, reduzierten aber nicht die Amplitude der Oszillationen.

Untersuchungen mit 2 simultanen Ableitungen machten wahrscheinlich, daß ein größerer Verband ischämisch geschädigter Purkinjefasern die hochfrequente abnorme Reizbildung generiert.

Aufgrund dieser Ergebnisse kommt den Purkinjefasern der Ischämierandzone möglicherweise eine wichtige Rolle für die Auslösung ventrikulärer Rhythmusstörungen in der Frühphase des Myokardinfarkts zu.

L I T E R A T U R

1. ALLEN, J. D., F. J. BRENNAN, A. L. WIT: Actions of Lidocaine on transmembrane potentials of subendocardial Purkinje fibers surviving in infarcted canine hearts.
Circ. Res. 43: 470 (1978)
2. ALLESSIE, M. A., F. I. M. BONKE, F. J. G. SCHOPMAN: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia.
Circ. Res. 33: 54 (1973)
3. ALLESSIE, M. A., F. I. M. BONKE, F. J. G. SCHOPMAN, W. J. E. P. LAMMERS: An in vitro model of circulating excitation in the absence of an anatomic obstacle.
Cardiac Pacing, Diagnostic and Therapeutic Tools (ed. B. Lüderitz) S. 175
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1976)
4. ALLESSIE, M. A., F. I. M. BONKE, F. J. G. SCHOPMAN: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. "The leading circle" concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle.
Circ. Res. 41: 9 (1977)

5. ARNSDORF, M. F., J. T. BIGGER: The effect of lidocaine on components of excitability in long mammalian cardiac Purkinje fibers.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 195: 206 (1975)
6. ARNSDORF, M. F., G. J. SAWICKI: The effects of lysophosphatidylcholine, a toxic metabolite of ischemia, on the components of cardiac excitability in sheep Purkinje fibers.
Cir. Res. 49: 16 (1981)
7. ARONSON, R. S.: Afterpotentials and triggered activity in hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension.
Circ. Res. 48: 720 (1981)
8. ATHANASIOU, D. J., C. WEINER: Das Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom.
Münch. Med. Wschr. 114: 698 (1972)
9. BENSON, E. S., G. T. EVANS, B. E. HALLAWAY, C. PHIBBS, E. F. FREIER: Myocardial creatine phosphate and nucleotides in anoxic cardiac arrest and recovery.
Am. J. Physiol. 201: 687 (1961)

10. BOINEAU, J. P., J. L. COX: Slow ventricular activation in acute myocardial infarction. A source of reentrant premature ventricular contractions.
Circulation 48: 702 (1973)
11. BÖS, L., CH. FRANZ, H. J. HIRCHE: Cardiac arrhythmia and increase of local myocardial extracellular K^+ activity in pigs.
J. Physiol. 284: 88P(1978)
12. BRAUNWALD, E.: Introduction: Calcium channel blockers.
In: Seminar on calcium channel blockers - part I.
Am J. Cardiol. 46: 1045 (1980)
13. BRENNAN, F. J., P. F. CRANEFIELD, A. L. WIT: Effects of lidocaine on slow response and depressed fast response action potential of canine cardiac Purkinje fibers.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 204: 312 (1978)
14. BUKAUSKAS, F.: Electrophysiology of the normal-to-hypoxic transition zone.
Circ. Res. 51: 321 (1982)
15. CAMERON, J. S., G. H. DERSHAM, J. HAN: Effects of epinephrin on the electrophysiologic properties of Purkinje fibers surviving myocardial infarction.
Am. Heart J. 104: 551 (1982)

16. CARDINAL, R., M. J. JANSE, I. VAN EDEN, G. WERNER, C. NAUMANN
D'ALNONCOURT, D. DURRER: The effects of lidocaine on intra-
cellular and extracellular potentials, activation, and
ventricular arrhythmias during acute regional ischemia in the
isolated porcine heart.
Circ. Res. 49: 792 (1981)
17. CARMELIET, E., J. VEREECKE: Adrenaline and the plateau
phase of the cardiac action potential.
Pflügers Arch. 313: 300 (1969)
18. CHAUDRON, J. M., F. HELLER, H. B. VAN DEN BERGHE, E. G. LEBACQ:
Attacks of ventricular fibrillation and unconsciousness in a
patient with prolonged QT interval. A family study.
Am Heart J. 91: 783 (1976)
19. COHEN, I., J. DAUT, D. NOBLE: The effects of potassium and
temperature on the pace-maker current, i_{K2} , in Purkinje
fibres.
J. Physiol. 260: 55 (1976)
20. CORR, P. B., D. W. SNYDER, M. E. CAIN, W. A. CRAFTFORD,
R. W. GROSS, B. E. SOBEL: Electrophysiological effects of
amphiphiles on canine Purkinje fibers.
Circ. Res. 49: 354 (1981)

21. CRANFIELD, P. F.: The conduction of the cardiac impulse.
Futura Publishing Company (1975)
22. CRANFIELD, P. F., R. S. ARONSON, A. L. WIT: Effect of
verapamil on the normal action potential and on a calcium-
dependent slow response in canine cardiac Purkinje fibers.
Circ. Res. 34: 204 (1974)
23. CRANFIELD, P. F., R. S. ARONSON: Initiation of sustained
rhythmic activity by single propagated action potentials in
canine cardiac Purkinje fibres exposed to sodium-free solution
or to ouabain.
Circ. Res. 34: 477 (1974 b)
24. CURRY, P., D. FITCHETT, W. STUBBS, D. KRIKLER: Ventricular
arrhythmias and hypokalaemia.
Lancet 31: 231 (1976)
25. DERSHAM, G. H., J. HAN: Effects of verapamil on action
potentials of Purkinje fibers.
J. Electrocardiol. 13: 67 (1980)
26. DERSHAM, G. H., J. HAN: Actions of verapamil on Purkinje
fibers from normal and infarcted heart tissues.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 216: 281 (1981)

27. DESSERTENNE, F.: La tachykardie ventriculaire à deux foyers opposés variables.
Arch. des Malad. du Coeur 59: 263 (1966)
28. DOWNAR, E., M. J. JANSE, R. Th. VAN DAM, A. VAN DER LAARSE, D. DURRER: Effect of ischemia on transmembrane action potentials recorded from intact hearts.
Am J. Cardiol. 37: 132 (1976)
29. DOWNAR, E., M. J. JANSE, D. DURRER: The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart.
Circulation 56: 217 (1977a)
30. DOWNAR, E., M. J. JANSE, D. DURRER: The effect of "ischemic" blood on transmembrane potentials of normal porcine ventricular myocardium.
Circulation 55: 455 (1977b)
31. DRAPER, M. H., S. WEIDMANN: Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular electrode.
J. Physiol. 115: 74 (1951)
32. DURRER, D., K. I. LIE, M. J. JANSE, R. M. SCHUILENBURG: Mechanisms of tachyarrhythmias, past and present.
Europ. J. Cardiol. 8: 281 (1978)

33. ELHARRAR, V., D. P. ZIPES: Cardiac electrophysiologic alterations during myocardial ischemia.
Am. J. Physiol. 233: H329 (1977)
34. EL-SHERIF, N., W.B. GOUGH, R. H. ZEILER, R. MEHRA: Triggered ventricular rhythms in 1-day-old myocardial infarction in the dog.
Circ. Res. 52: 566 (1983)
35. EVANS, T. R., P. V. L. CURRY, D. H. FITCHETT, D. M. KRIKLER: "Torsade de pointes" initiated by electrical ventricular stimulation
J. Electrocardiol. 9: 255 (1976)
36. FEDOR, J. M., D. M. MCINTOSH, J. C. REMBERT, J. C. GREENFIELD: Coronary and transmural myocardial blood flow response in awake pigs.
Am J. Physiol. 235: H435 (1978)
37. FENOGLIO, J. J., H. S. KARAGUEUZIAN, P. L. FRIEDMAN, A. ALBALA, A. L. WIT: Time course of infarct growth toward the endocardium after coronary occlusion.
Am. J. Physiol. 236: H356 (1979)

38. FERRIER, G. R.: Digitalis arrhythmias: role of oscillatory afterpotentials.
Prog. Cardiovasc. Dis. 19: 459 (1977)
39. FERRIER, G. R., J. H. SAUNDERS, C. MENDEZ: A cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophanthidin.
Circ. Res. 32: 600 (1973)
40. FLECKENSTEIN, A., F. SPÄH, G. FLECKENSTEIN-GRÜN, Y. K. BYON, M. FREY, H. VON WITZLEBEN: Wirkungsspektrum und Spezifität des Calciumantagonisten Diltiazem.
In: Calciumantagonisten zur Behandlung der Angina pectoris, Hypertonie und Arrhythmie. Vorträge und Diskussionen des 1. DILZEM Symposium.
Herausgeber: F. Bender und K. Greeff, Excerpta Medica
Amsterdam-Oxford-Princeton (1982)
41. FONDACARO, J. D., J. HAN, M. S. YOON: Effects of verapamil on ventricular rhythm during acute coronary occlusion.
Am. Heart J. 96: 81 (1978)
42. FRIEDMAN, P. L., J. R. STEWART, J. J. FENOGLIO: Survival of subendocardial Purkinje Fibres after extensive myocardial infarktion in dogs.
Circ. Res. 33: 597 (1973a)

43. FRIEDMAN, P. L., J. R. STEWART, A. L. WIT: Spontaneous and induced cardiac arrhythmias in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.* 33: 612 (1973b)
44. FRIEDMAN, P. L., J. J. FENOGLIO, A. L. WIT: Time course for reversal of electrophysiological and ultrastructural abnormalities in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction. *Circ. Res.* 36: 127 (1975)
45. FUJIMOTO, T., T. PETER, W. J. MANDEL: Electrophysiologic and hemodynamic actions of diltiazem: Disparate temporal effects shown by experimental dose-response studies. *Am. Heart J.* 101: 403 (1981)
46. GAUM, W. E., V. ELHARRAR, P. D. WALKER, D. P. ZIPES: Influence of excitability on the ventricular fibrillation threshold in dogs. *Am. J. Cardiol.* 40: 929 (1977)
47. GETTES, L. S.: Electrophysiologic basis of arrhythmias in acute myocardial ischemia. *Mod. Trends Cardiol.* 3: 219 (1974)

48. GETTES, L., B. SURAWICZ: Effects of low and high concentrations of potassium on the simultaneously recorded Purkinje and ventricular action potentials of the perfused pig moderator band.
Circ. Res. 23: 717 (1968)
49. GILLESPIE, J. I., HUTTER, O. F.: The actions of 4-aminopyridine on the delayed potassium current in skeletal muscle fibers.
J. Physiol. 252: 70 (1975)
50. HAASE, M., U. SCHILLER: Zur zeitlichen Parallelität zwischen der Aktivität ektopischer Schrittmacher und dem Eintritt von Kammerflimmern nach Ligatur eines Hauptkoronarastes beim Hund.
Acta biol. med. germ. 23: 413 (1969)
51. HAN, J., P. GARCIA DE JALON, G. K. MOE: Adrenergic effects on ventricular vulnerability.
Circ. Res. 14: 516 (1964)
52. HARRIS, A. S.: Delayed development of ventricular ectopic rhythm following experimental coronary occlusion.
Circulation 1: 1318 (1950)

53. HARRIS, A. S., A. BISTENI, R. A. RUSSEL, J. C. BRIGHAM,
J. E. FIRESTONE: Excitatory factors in ventricular tachy-
cardia resulting from myocardial ischemia.
Potassium, a major excitant.
Science 119: 200 (1954)
54. HAUSWIRTH, O., D. NOBLE, R. W. TSIEN: Adrenaline: mechanism
of action on the pacemaker potential in cardiac Purkinje fibers.
Science 162: 916 (1968)
55. HAUSWIRTH, O., D. NOBLE, R. W. TSIEN: The mechanism of
oszillatory activity at low membrane potentials in cardiac
Purkinje fibres.
J. Physiol. 200: 255 (1969)
56. HENNING, B., A. L. WIT: Action potential characteristics
control afterdepolarisation amplitude and triggered activity
in canine coronary sinus.
Circulation 64: IV - 50, 1981 (Abstract)
57. HENRY, PH. D.: Comparative pharmacology of calcium antagonists:
nifedipine, verapamil and diltiazem.
Am. J. Cardiol. 46: 1047 (1980)

58. HILL, A. V., zitiert nach E. PAGE and A. K. SOLOMON:
Cat heart muscle in vitro: I. Cell volumes and intracellular
concentrations in papillary muscle.
J. Gen. Physiol. 44: 327 (1961)
59. HIRAOKA, M., Y. OKAMOTO, T. SANÔ: Oscillatory afterpotentials
in dog ventricular muscle fibers.
Circ. Res. 48: 510 (1981)
60. HIRCHE, HJ., CHR. FRANZ, L. BÖS, R. BISSIG, R. LANG,
M. SCHRAMM: Myocardial extracellular K^+ and H^+ increase
and noradrenaline release as possible cause of early
arrhythmias following acute coronary artery occlusion in
pigs.
J. Molec. Cellul. Cardiol. 12: 579 (1980)
61. HODGKIN, A. L., B. KATZ: The effect of sodium ions on the
electrical activity of giant axon of the squid.
J. Physiol. 108: 37 (1949)
62. HOFFMAN, B. F., C. Y. KAO, E. E. SUCKLING: Refractoriness in
cardiac muscle.
Am. J. Physiol. 190: 473 (1957)
63. HOFFMAN, B. F.: The genesis of cardiac arrhythmias.
Prog. Cardiovasc. Dis. 8: 319 (1966)

64. HOFFMAN, B., M. R. ROSEN: Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias.
Circ. Res. 49: 1 (1981)
65. HOFFMEISTER, H. E., H. KREUZER, W. SCHÖEPPE: Der Sauerstoffverbrauch des stillstehenden, des leerschlagenden und des flimmernden Herzens.
Pflügers Arch. 269: 194 (1959)
66. HOWE, B. B., P. A. FEHN, R. R. PENSINGER: Comparative anatomical studies of the coronary arteries of canine and porcine hearts.
Acta anat. (Basel) 71: 13 (1968)
67. ISENBERG, G.: Cardiac Purkinje fibres.
Resting, action, and pacemaker potential under the influence of $(Ca^{2+})_i$ as modified by intracellular injection techniques.
Pflügers Arch. 371: 51 (1977a)
68. ISENBERG, G.: Cardiac Purkinje fibres.
 $(Ca^{2+})_i$ controls steady state potassium conductance.
Pflügers Arch. 371: 71 (1977b)

69. ISENBERG, G.: Cardiac Purkinje fibres.
(Ca^{2+})_i controls the potassium permeability via the
conductance components g_{K1} and g_{K2} .
Pflügers Arch. 371: 77 (1977c)
70. JALIFE, J., G. K. MOE: Effect of electrotonic potentials
on pacemaker activity of canine Purkinje fibers in relation
to parasystole.
Circ. Res. 39: 801 (1976)
71. JANSE, M. J., A. G. KLEBER, J. CINCA, D. DURRER:
Electrophysiology of early ventricular arrhythmias in acute
myocardial ischemia in the pig's heart.
Brit. Heart J. 40: 44 (1978)
72. JANSE, M. J., J. CINCA, H. MORENA, J. W. T. FIOLET, A. G.
KLEBER, G. PAUL DE VRIES, A. E. BECKER, D. DURRER:
The "border zone" in myocardial ischemia.
An electrophysiological, metabolic, and histochemical
correlation in the pig heart.
Circ. Res. 44: 576 (1979)

73. JANSE, M. J., F. J. L. VAN CAPELLE, H. MORSINK, A. G. KLEBER, F. WILMS-SCHOPMAN, R. CARDINAL, C. NAUMANN D'ALNONCOURT, D. DURRER: Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts.
Circ.Res. 47: 151 (1980)
74. JANSE, M. J., A. G. KLEBER: Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia.
Circ. Res. 49: 1069 (1981)
75. KASS, R. S., R. W. TSIEN: Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibers.
J. Gen. Physiol. 66: 169 (1975)
76. KATZUNG, B. O., L. M. HONDEGHEM, A. O. GRANT:
Cardiac ventricular automaticity induced by current of injury.
Pflügers Arch. 360: 193 (1975)
77. KATZUNG, B. O., J. A. MORGENSTERN: Effects of extracellular potassium on ventricular automaticity and evidence for a pacemaker current in mammalian ventricular myocardium.
Circ. Res. 40: 105 (1977)

78. KAWAI, CH., T. KONISHI, E. MATSUYAMA, H. OKAZAKI: Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Circulation* 63: 1035 (1981)
79. KENYON, J. L., W. R. GIBBONS: 4-aminopyridine and the early outward current of sheep cardiac Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.* 73: 139 (1979)
80. KERBER, R. E., J. CARTER, S. KLEIN, J. GRAYZEL, J. KENNEDY: Open chest defibrillation during cardiac surgery: energy and current requirements. *Am. J. Cardiol.* 46: 393 (1980)
81. KEREN, A., D. TZIVONI, D. GAVISH, J. LEVI, S. GOTTLIEB, J. BENHORIN, S. STERN: Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. *Circulation* 64: 1167 (1981)
82. KLÉBER, A. G., M. J. JANSE, F. J. L. VAN CAPELLE, D. DURRER: Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ. Res.* 42: 603 (1978)

83. KLÉBER, A. G.: Resting membrane potential, extracellular potassium activity, and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts. *Circ. Res.* 52: 442 (1983)
84. KRIKLER, D. M., P. V. L. CURRY: Torsade de pointes, an atypical ventricular tachycardia. *Br. Heart J.* 38: 117 (1976)
85. KUPERSMITH, J., E. M. ANTMAN, B. F. HOFFMAN: In vivo electrophysiological effects of lidocaine in canine acute myocardial infarction. *Circ. Res.* 36: 84 (1975)
86. LAZZARA, R., EL-SHERIF, N., B. J. SCHERLAG: Electrophysiological properties of Purkinje cells in one-day-old myocardial infarction. *Circ. Res.* 33: 722 (1973)
87. LAZZARA, R., N. EL-SHERIF, B. J. SCHERLAG: Early and late effects of coronary artery occlusion of canine Purkinje fibers. *Circ. Res.* 35: 391 (1974)

88. LAZZARA, R., N. EL-SHERIF, R. R. HOPE, B. J. SCHERLAG:
Ventricular arrhythmias and electrophysiological consequences
of myocardial ischemia and infarction.
Circ. Res. 42: 740 (1978)
89. LEWIS, T., H. S. FEIL, W. D. STROUD: Observations upon
flutter and fibrillation.
Heart 7: 127 (1918/20)
90. LIE, K. I., H. J. WELLENS, F. J. L. VAN CAPELLE, D. DURRER:
Lidocaine in the prevention of primary ventricular
fibrillation.
N. Engl. J. Med. 291: 1324 (1974)
91. LÜDERITZ, B.: Zur Arrhythmiegenese beim akuten Myokardinfarkt.
Herz Kreisl. 11: 165 (1979)
92. LÜDERITZ, B., C. NAUMANN D'ALNONCOURT: Herzrhythmusstörungen
bei Myokardinfarkt.
Internist 21: 652 (1980)
93. MATSUDA, H., A. NOMA, Y. KURACHI, H. IRISAWA: Transient
depolarisation and spontaneous voltage fluctuations in
isolated single cells from guinea pig ventricles.
Circ. Res. 51: 142 (1982)

94. MEVES, H., PICHON, Y.: The effect of internal and external 4-aminopyridine on the potassium currents in intracellularly perfused squid giant axons.
J. Physiol. 268: 511 (1977)
95. MINES, G. R.: On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation.
Trans. Roy. Soc. Can. ser. 3, sec. 4,8: 43 (1914)
96. MOE, G. K., C. MENDEZ: Physiological basis of premature beats and sustained tachycardia.
N. Engl. J. Med. 288: 250 (1973)
97. MORENA, H., M. J. JANSE, J. W. T. FIOLET, W. J. G. KRIEGER, H. CRIJNS, D. DURRER: Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart.
Circ. Res. 46: 634 (1980)
98. MUSSO, E., M. VASSALLE: The role of calcium in overdrive suppression of canine cardiac Purkinje fibers.
Circ. Res. 51: 167 (1982)

99. NAUMANN D'ALNONCOURT, C., W. ZIERHUT, B. LÜDERITZ:
Wirkung von Diltiazem auf abnorme Reizbildung in Purkinje-
Fasern bei Ischämie.
In: Calciumantagonisten zur Behandlung der Angina pectoris,
Hypertonie und Arrhythmie. Vorträge und Diskussionen des
1. DILZEM Symposion.
Herausgeber: F. Bender und K. Greeff, Excerpta Medica
Amsterdam-Oxford-Princeton (1982)
100. NAUMANN D'ALNONCOURT, C., W. ZIERHUT, B. LÜDERITZ: Effects
of overdrive pacing on automaticity of ischemic Purkinje
fibers.
Cardiac Pacing: 29 Piccin Medical Books
101. NAUMANN D'ALNONCOURT, C., W. ZIERHUT, B. LÜDERITZ:
"Torsade de pointes" tachycardia.
Re-entry or focal activity?
Br. Heart J. 48: 213 (1982)
102. NAUMANN D'ALNONCOURT, C., W. ZIERHUT, B. LÜDERITZ:
Effects of cobalt, diltiazem and 4-aminopyridine on
oscillatory potentials and triggered activity in ischemic
Purkinje fibers.
Circulation 64: IV-125 (1981) (Abstract)

103. NAUMANN D'ALNONCOURT, C., W. ZIERHUT, B. LÜDERITZ:
Pathophysiology of ventricular arrhythmias with special
reference to late depolarisations.
In: Signal averaging technique in clinical cardiology.
Herausgeber: V. Hombach und H. H. Hilger
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1981)
104. NOBLE, D., R. W. TSIEN: The kinetics and rectifier properties
of the slow potassium current in cardiac Purkinje fibres.
J. Physiol. 195: 185 (1968)
105. NOBLE, D., R. W. TSIEN: Outward membrane currents activated
in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibres.
J. Physiol. 200: 205 (1969)
106. OBAYASHI, K., H. HAYAKAWA, W. J. MANDEL: Interrelationships
between external potassium concentration and lidocaine:
Effects of canine Purkinje fiber.
Am. Heart J. 89: 221 (1975)
107. PELHATE, M., Y. PICHON: Selective inhibition of potassium
current in the giant axon of the cockroach.
J. Physiol. (Lond.) 242: 60 P (1974)

108. REUTER, H.: Strom-Spannungsbeziehungen in Purkinjefasern bei verschiedenen extracellulären Ca-Konzentrationen.
Arch. Ges. Physiol. 283: 16 (1966)
109. ROSEN, M. R., J. P. ILVENTO, H. GELBAND, C. MERKER: Effects of verapamil on electrophysiologic properties of canine cardiac Purkinje fibers.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 189: 414 (1974)
110. SAIKAWA, T., Y. NAGAMOTO, M. ARITA: Electrophysiologic effects of diltiazem, a new slow channel inhibitor, on canine cardiac fibers.
Jpn. Heart J. 18: 235 (1977)
111. SHAIKH, N. A., E. DOWNAR: Time course of changes in porcine myocardial phospholipid levels during ischemia.
Circ. Res. 49: 316 (1981)
112. SINGH, B. N., G. ELLRODT, C. T. PETER: Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic uses.
Drugs 15: 169 (1978)

113. SINGH, B. N., E. M. VAUGHAN WILLIAMS: Fourth class of antidysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials and on other features of cardiac function. *Cardiovasc. Res.* 6: 109 (1972)
114. SPERELAKIS, N., T. HOSHIKO, R. M. BERNE: Nonsyncytial nature of cardiac muscle: membrane resistance of single cells. *Am. J. Physiol.* 19: 531 (1960)
115. TASAKI, I., S. HAGIWARA: Capacity of muscle fiber membrane. *Am. J. Physiol.* 188: 423 (1957)
116. VASSALLE, M.: Cardiac pacemaker potentials at different extracellular and intracellular K concentrations. *Am. J. Physiol.* 208: 770 (1965)
117. VASSALLE, M.: Analysis of cardiac pacemaker potential using a "voltage clamp" technique. *Am. J. Physiol.* 210: 1335 (1966)
118. VASSALLE, M.: Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers. *Circ. Res.* 27: 361 (1970)

119. VASSALLE, M.: The relationship among cardiac pacemakers: overdrive suppression.
Circ. Res. 41: 259 (1977)
120. VAUGHAN WILLIAMS, E. M.: Classification of antiarrhythmic drugs. In: Cardiac Arrhythmias
S. 449 (ed. E. SANDOE)
AB Astra, Södertälje, Schweden 1970
121. VAUGHAN WILLIAMS, E. M.: The development of new antidysrhythmic drugs.
Schweiz. Med. Wochenschr. 103: 262 (1973)
122. VITEK, M., W. TRAUTWEIN: Slow inward current and action potential in cardiac Purkinje fibres.
Pflügers Arch. 323: 204 (1971)
123. WEIDMANN, S.: The electrical constants of Purkinje fibers.
J. Physiol. 118: 348 (1952)
124. WEIDMANN, S.: Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.
Huber-Verlag Bern und Stuttgart (1956)

125. WIGGINS, J. R., P. F. CRANEFIELD: Two levels of resting potential in canine cardiac Purkinje fibers exposed to sodium-free solutions.
Circ. Res. 39: 466 (1976)
126. WIT, A. L., P. F. CRANEFIELD, B. F. HOFFMAN: Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system:
I. Return extrasystole in canine Purkinje fibers.
Circ. Res. 30: 1 (1972a)
127. WIT, A. L., P. CRANEFIELD: Effect of verapamil on the sino-atrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests re-entrant atrioventricular nodal tachycardia.
Circ. Res. 35: 413 (1974)
128. WIT, A. L., P. F. CRANEFIELD, B. F. HOFFMAN: Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system:
II. Single and sustained circus movement in networks of canine and bovine Purkinje fibers.
Circ. Res. 30: 11 (1972b)
129. WIT, A. L., P. F. CRANEFIELD: Triggered activity in cardiac muscle fibers of the simian mitral valve.
Circ. Res. 38: 85 (1976)

130. WIT, A. L., P. F. CRANEFIELD: Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus.
Circ. Res. 41: 435 (1977)
131. WIT, A. L., P. F. CRANEFIELD, D. C. GADSBY: Electrogenic sodium extrusion can stop triggered activity in the canine coronary sinus.
Circ. Res. 49: 1029 (1981)
132. ZIERHUT, W., C. NAUMANN D'ALNONCOURT, B. LÜDERITZ: Frühe und späte Nachpotentiale - zwei pathophysiologische Mechanismen abnormer Reizbildung in ischämischen Purkinjefasern.
Zeitschr. f. Kardiol. 72, Suppl. 1: P97 (1983) (Abstract)
133. ZIERHUT, W., C. NAUMANN D'ALNONCOURT, B. LÜDERITZ: Wirkungen von Diltiazem, Verapamil und Lidocain auf hochfrequente abnorme Reizbildung in ischämischen Purkinje-Fasern.
Zeitschr. f. Kardiol. 71: 196 (1982) (Abstract)
134. ZILCHER, H., D. GLOGAR, F. KAINDL: Torsade de pointes: occurrence in myocardial ischemia as a separate entity. Multiform ventricular tachycardia or not?
Europ. Heart J. 1 : 63 (1980)

Herrn Professor Dr. B. Lüderitz danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die ständige freundliche Förderung der Arbeit.

Herrn Dr. C. Naumann d'Alnoncourt bin ich für die dauernde Unterstützung und die unzähligen Anregungen während der Arbeit sehr verbunden.

Stellvertretend für das gesamte Laborpersonal möchte ich Frau R. Pulter für ihre wertvolle Unterstützung danken.

LEBENS LAUF

Am 16. Mai 1957 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Wolfgang Zierhut und seiner Ehefrau Johanna, geb. Hoffmann, in München geboren.

1963 bis 1967 besuchte ich die Hauptschule. 1967 wechselte ich an das Theresiengymnasium in München, wo ich den altsprachlichen Zweig belegte und 1976 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. 1983 schloß ich das Studium mit der Approbation als Arzt ab.

Danach leistete ich meinen Wehrdienst ab. Seit September 1985 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Universität München.

